UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 17

RÉSULTATS CLINIQUES ET REMARQUES RETIRÉS DE L'EMPLOI DE L'IPRONIAZIDE DU RP 82-28 ET DU NIALAMIDE EN MILIEU HOSPITALIER PSYCHIATRIQUE DÉPARTEMENTAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1961

PAR

LABAÏ Christian

MEMBRES DU JURY....

MM	RISER	*Président*
	SOREL	*Assesseurs*
	GERAUD	
	GAYRAL	
	GRÈZES-RUEFF	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

6, rue Sainte-Ursule — 1, rue Tripière

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0055

RESULTATS CLINIQUES ET REMARQUES RETIRES DE L'EMPLOI DE L'IPRONIAZIDE, DU R.P. 82.28 ET DU NIALAMIDE EN MILIEU HOSPITALIER PSYCHIATRIQUE DEPARTEMENTAL

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 17

RÉSULTATS CLINIQUES ET REMARQUES RETIRÉS DE L'EMPLOI DE L'IPRONIAZIDE DU RP 82-28 ET DU NIALAMIDE EN MILIEU HOSPITALIER PSYCHIATRIQUE DÉPARTEMENTAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1961

PAR

LABAÏ Christian

MEMBRES DU JURY....	MM. RISER	*Président*
	SOREL GERAUD GAYRAL	*Assesseurs*
	GRÈZES-RUEFF	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU SUD-OUEST

6, rue Sainte-Ursule — 1, rue Tripière

—

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	M.	LAZORTHES	Professeurs honoraires. . . .	MM.	VALLOIS
ASSESSEUR.	M.	CAUJOLLE			CLERMONT
Doyens Honoraires.	MM.	GORSE			DUCUING
		CALVET			RIBAUT
		LEFEBVRE			NANTA
		BRUSTIER			TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM.	MERIEL	Accouchement et obstétricie sociale.	MM.	PONTONNIER
Clinique Médicale.		GADRAT	Anatomie.		LAZORTHES
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)	Anatomie appliquée.		POULHES
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD	Anatomie pathologique. . . .		FABRE (J.)
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .		BAZEX	Chimie biologique.		VALDIGUIE
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL	Electro-Radiologie.		MARQUES
			Embryologie.		BROUSSY
			Histologie.		BIMES
			Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Clinique des maladies des voies urinaires.		N...	Médecine Légale et du Travail.		PLANQUES
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL	Médecine Sociale.		BOUNHOURE
			Parasitologie.		DAMBRIN
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		RISER	Pathologie chirurgicale. . . .		BOUISSET
Clinique obstétricale.		GUILHEM	Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . .		SENDRAIL
Clinique odonto-stomatologique.		CADENAT (E.)	Physico-Chimie.		AUVERGNAT
Clinique ophtalmologique. .		CALMETTES	Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.		CALVET	Physique biologique et médicale.		BUGNARD
			Propédeutique médicale. . . .		GERAUD
Clinique traumatologique des membres.		RIEUNAU	Thérapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M.	COULOUMA	Pathologie médicale.	M.	LAPORTE (J.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bactériologie.	Mme	ENJALBERT	Biochimie médicale.	MM.	DOUSTE-BLAZY
Physiologie.	M.	LAPORTE (Y.)	Physique médicale.		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique. . .	MM.	BOUISSOU	Parasitologie.		RUFFIE (J.)
Histologie - Embryologie .		PLANEL	Physiologie.		MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale.	MM.	MONNIER	Médecine légale et du Travail.	MM.	GREZES-RUEFF
		RIBAUT	Odontostomalogie.		CADENAT (H.)
		DELAUDE	Pédiatrie et Puériculture...		BARDIER
		CALAZEL	Rhumatologie.		RUFFIE (R.)
Pathologie chirurgicale. . .		ENJALBERT			
		FICAT			
		PASQUIE			
		SOUQUET			

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie.	MM.	THOMAS	Pathologie chirurgicale. . .	MM.	DIEULAFE
Ophtalmologie.		DEODATI	Urologie.		LHEZ
O. R. L.		CLAUX			

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie ..	Mme	DULUCQ-MATHOU	Matière Médicale.	MM.	VINCENT
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle		N...	Pharmacie chimique, pharmacodynamie.		CAUJOLLE
Chimie pharmaceutique. . ..		BLANC	Pharmacie galénique	M.	STANISLAS
Zoologie.		DELAS			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences appliquées (Toxicologie).	M.	BOURBON	Sciences Naturelles.	Mlle M.	MEYNIER ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	M.	BREUILLAUD	Sciences Physiques.	M.	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.	M.	ROCHE	Secrétaire.	Mme	LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER

Professeur de Clinique Neurologique
Membre correspondant national de l'Académie de Médecine
Membre honoraire de la Société française de Neurologie
Commandeur de la Légion d'honneur
Médaille militaire

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde admiration pour le remarquable enseignement clinique dont il nous a fait bénéficier durant nos études.

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale infantile et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'honneur

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde admiration pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier à l'hôpital et de notre respectueuse gratitude pour son extrême bienveillance à notre égard.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur de Propédeutique Médicale
Membre titulaire de la Société française de Neurologie
Médecin des Hôpitaux

Qu'il sache toute notre gratitude pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier à l'hôpital et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAYRAL

Chargé de Cours à la Faculté

Vous avez bien voulu vous intéresser particulièrement à l'élaboration de ce travail.

Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer aujourd'hui toute notre gratitude pour son lumineux enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREZES-RUEFF

Professeur Agrégé de Médecine Légale et du Travail

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail. Nous sommes heureux de lui exprimer nos vifs remerciements pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR OULES

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Il nous a suggéré le sujet de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement dont il nous a fait bénéficier et pour son extrême bienveillance à notre égard durant nos trois années d'internat dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUBRIE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

En témoignage de la plus sincère des amitiés.

A MON BEAU-FRERE, LE DOCTEUR LECUSSAN

En souhaitant qu'il me communique en toute chose un peu de son extraordinaire foi.

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE TOULOUSE

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDES

INTRODUCTION

L'apparition des méthodes de choc et les progrès de la neuro-chirurgie ont constitué un grand pas fait en avant dans le domaine jusqu'alors assez pauvre, de la thérapeutique psychiatrique. Cependant les inconvénients et les dangers que comportent encore ces méthodes, ont stimulé la recherche d'une chimiothérapie des psychoses à base de médications sédatives ou au contraire stimulantes du Système Nerveux.

Mais si les neuroleptiques ont bénéficié immédiatement d'un enthousiasme mérité et constituent à l'heure actuelle une des médications clef de leur spécialité, les produits stimulants, au contraire, ont semblé marquer le pas. Car, apparemment, aucun psychoenergisant présentant dans son domaine propre une valeur thérapeutique pouvant être comparée à celle des neuroleptiques, n'avait encore été trouvé.

La découverte, ces temps derniers, de produits nouveaux paraissant présenter les qualités désirées, semble actuellement ramener au premier plan la question des psychotoniques.

AVANT PROPOS

Un psychotonique est, par définition, un produit qui doit renforcer le tonus psychique et cela sous toutes ses formes.

Il doit donc avoir la triple propriété de :

— améliorer réellement le rendement intellectuel ;

— régulariser ou normaliser l'humeur ;

— augmenter, renforcer l'élan vital et par là même la motricité.

Remarquons tout d'abord la parenté étroite entre ces trois modes d'action, chacune d'elle entraînant presque nécessairement les deux autres.

Ceci implique que d'innombrables substances ont des *effets* psychotoniques.

L'immense majorité des médicaments tout d'abord, toute guérison, toute sensation d'amélioration entraînant chez les malades un regain d'activité et d'enthousiasme (les reconstituants et toutes les substances euphorisantes en particulier sont très proches des psycho analeptiques).

D'autres substances, elles, possèdent un effet psychotonique plus direct. Certains produits étaient empiriquement connus depuis longtemps comme provoquant

ce regain d'énergie, cette facilitation du travail intellectuel désirés. Citons les macheurs de feuilles de coca, de bêtel, les mangeurs d'arsenic du Tyrol pour ne citer que quelques exemples. L'alcool, également, pris à faible dose, possède un pouvoir psychoénergétique indéniable et particulièrement important bien que passager. Il entraîne logorrhée, imagination, euphorie et gesticulation, soit toute la gamme des effets qu'aurait un bon psychotonique à dose exagérée. De plus qui n'a pas demandé à une tasse de thé ou de café la stimulation nécessaire à l'accomplissement d'une tâche particulièrement ardue.

Passons sous silence le problème des drogues toxiques qui ne deviennent stimulantes que sous certaines conditions particulières d'accoutumance.

Médicament, alcool, drogue, café, grand air, vacances, tout cela possède indiscutablement un effet psychotonique tout au moins indirect. Nous disons bien « *effet psychotonique* », car le médicament psychoanaleptique, lui, doit apporter une action plus directe et plus positive. Il doit présenter en propre et par essence les trois propriétés fondamentales et indispensables, c'est-à-dire améliorer directement et par son pouvoir propre le rendement intellectuel, l'énergie vitale et l'humeur.

Existe-t-il de tels corps ?

Poser cette question peut paraître bizarre à l'heure où une publicité parfois fâcheuse a diffusé parmi le grand public les propriétés dites bénéfiques de médicaments combattant la lassitude ou simplement le sommeil et même a laissé croire qu'ils agissaient au niveau des sphères plus élevées de l'intelligence et de la volonté, tout ceci sans insister suffisamment sur les plus ou moins graves inconvénients qui peuvent résulter de leur utilisation inconsidérée. Citons l'acide glutamique, les

amphétamines, le mératran*, la covatine*, l'heptamyl*, la préludine*, substances dont on a usé ou abusé dans tous les milieux en particulier intellectuels, artistiques et sportifs.

Mais toutes ces substances qui méritent sans doute le nom de psychotoniques peuvent-elles être considérées comme le produit idéal recherché ?

Probablement non et si les substances psychotoniques n'occupent pas encore en thérapeutique psychiatrique la place qu'elles sembleraient devoir mériter c'est que ce psychotonique idéal n'a pas encore été découvert. La multiplicité des recherches et les tatonnements des essais pharmacologiques et cliniques semblent également en apporter la preuve.

Quelles devraient être en effet les caractéristiques d'un véritable psychotonique ?

Améliorer réellement le rendement intellectuel sous tous les aspects.

Régulariser ou normaliser l'humeur et ceci d'une manière progressive de façon à éviter le contre coup brutal, en l'occurence une phase dépressive. Il ne doit d'ailleurs posséder qu'une action euphorisante minime de façon à éviter l'écueil de la toxicomanie et un affaiblissement de la volonté.

Il ne doit posséder en outre aucune action stimulante sur les processus pathologiques (anxiété, idées délirantes...), ni sur les autres sphères du système nerveux, en particulier il ne doit entraîner aucune réaction neuro-végétative.

Les produits utilisés jusqu'ici (acide glutamique, amphétamines...) ne répondent pas de façon absolue à ces caractéristiques.

Remarquons d'ailleurs que deux ordres de faits handicapent actuellement la recherche de ces véritables psychotoniques :

— Le manque d'idée directrice dans les recherches elles-mêmes. L'action psychoénergétique de la plupart des nouveaux produits est découverte un peu au hasard des essais. Il n'existe aucune unité d'action pharmacologique entre eux. On tente d'expliquer leurs propriétés intrinsèques et leur efficacité thérapeutique en créant pour chacun d'eux des termes soi-disant caractéristiques de leur mode d'action particulière (état d'eudémonie, énergizer...), termes qui ne servent qu'à masquer notre ignorance. Remarquons cependant qu'un progrès dans ce sens semble avoir été fait avec la découverte des inhibiteurs de la mono-amine oxydase.

— Il n'existe enfin aucune unité dans les moyens de contrôle de leur action et de leur efficacité. Les trois actions de base d'un vrai psychotonique (stimulation du rendement intellectuel, régularisation de l'humeur et amélioration physique) devraient pouvoir être mesurées par des méthodes objectives (tests psychotechniques spéciaux, dynamomètres...) codifiées et utilisées par les auteurs de tous pays.

Ces considérations faites, l'apparition de nouveaux psychotoniques a suscité évidemment le plus grand intérêt et c'est dans cet esprit que nous avons entrepris l'étude des trois produits récemment découverts :

— Le R.P. 8228
et deux inhibiteurs de la monoamine oxydase,

— L'Iproniazide,

— Le Nialamide.

Regrettons que l'absence de contrôles psychotechniques et d'E.E.C. en nombre suffisant ne nous aient pas permis d'objectiver comme nous l'aurions voulu les résultats de notre expérimentation.

Notre contribution personnelle se bornera à rapporter les résultats purement cliniques obtenus chez des malades hospitalisés par l'emploi des trois médicaments choisis.

LE R.P. 8228 OU « LIDEPRAN »

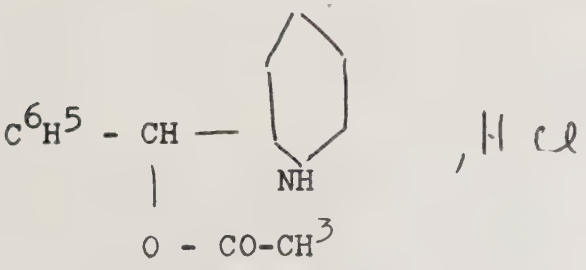
LE R. P. 8228 ou "LIDEPRAN"

Les récentes recherches visant à isoler des corps possédant les propriétés stimulantes centrales des amines sympathicotoniques mais dépourvus des effets secondaires gênants de ces dernières, ont conduit à la synthèse d'un dérivé du Piperidyl-Acetoxy-méthane le R.P. 7890 qui fut ensuite dédoublé en deux isomères optiques :

— L'isomère lévogyre ou R.P. 8228 présentant au maximum les propriétés recherchées, fut donc retenu pour usage thérapeutique sous le nom de LIDEPRAN.

CONSTITUTION CHIMIQUE

Le R.P. 8228 est le chlorhydrate de phényl-1 (pipéridyl 2') 1 acetoxy-1 methane forme thréo-lévogyre.



Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche, inodore fondant vers 230°-234° (capillaire). Soluble à 20° dans l'eau, le méthanol, peu soluble dans l'éthanol et le chloroforme ; il est pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther, le benzène, l'acétate d'éthyle.

Propriétés pharmaco-dynamiques

I. - Pharmacologie générales :

Aux tests habituels de la pharmacologie classique, le R.P. 8228 ne révèle que peu de propriétés caractéristiques.

a) Action sur la pression sanguine. Le R.P. 8228 est dépourvu d'effets hypertenseurs propres chez le chien chloralosé.

b) Action sur le système nerveux neuro végétatif :

1° Les effets sympathicomimétiques du produit restent faibles et inférieurs à ceux du pipradol et du méthylphénidate. Toutefois, l'administration intraveineuse d'une dose de 5 mgr/kg au chien chloralosé augmente les effets hypertenseurs de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les mêmes proportions qu'une injection intraveineuse de 1 mgr/kg de pipradol et de méthylphénidate.

2° Le R.P. 8228 reste sans effet sur l'hypotention acétylcholinique et l'hypotension par excitation du bout périphérique du vague.

c) Action sur l'appareil cardio-pulmonaire. Le produit semble n'exercer d'action ni sur le rythme cardiaque, ni sur les ondes électrocardiographiques chez le chien chloralosé. Dans les mêmes conditions expérimentales il n'a pas plus d'effet sur la fréquence et l'ampli-

tude respiratoire. Il présente un pouvoir analeptique tout à fait remarquable vis-à-vis des dépressions respiratoires provoquées par les barbituriques ou la morphine puisqu'il se montre 10 fois plus actif que le méthyl-phénidate.

II. - Activités stimulantes intrinsèques :

L'action stimulante centrale du R.P. 8228 s'exerce sur l'ère psychique en accroissant l'excitabilité des centres de perception et d'association et aussi sur l'ère motrice facilitant le travail musculaire en diminuant la sensation de fatigue.

a) *Action stimulante sur l'ère motrice :*

— Chez le rat, l'activité stimulante du R.P. 8228 a été mesurée par l'enregistrement de la motilité spontanée chez un rat ayant reçu ce produit par rapport à celle constatée chez un rat témoin. A l'appareillage de Sausse ou actographe de contact le nombre de court circuits enregistrés est 10 fois supérieur chez un rat ayant reçu 10 mlgr par kilo de R.P. 8228 par voie sous-cutanée (2593 contre 250 chez le rat témoin).

— Chez le chien, le produit exerce une puissante stimulation de la locomotion qui n'est pas suivie de la phase dépressive habituelle apportée par les amphétamines. Il semble que l'on puisse chiffrer à 5 mlgr par kilo (*per os*) la dose minima susceptible de provoquer une stimulation locomotrice cliniquement appréciable chez 75 % des chiens en expérience.

b) *Action stimulante sur l'ère psychique :*

L'accroissement des processus de mémorisation, l'augmentation des facultés d'assimilation mentale sous l'influence du 8228 R.P. semble avoir été prouvés chez

le rat entraîné à effectuer un travail par conditionnement de réflexes, méthode mise au point pour l'étude des neuroleptiques.

c) *L'effet du* 8228 *R.P. associé aux agents dépresseurs :*

— Anesthésiques généraux :

Si la narcose à l'éther, la narcose barbiturique profonde et l'intoxication barbiturique aiguë ne sont pas influencées par le R.P. 8228, par contre la durée de la narcose barbiturique légère est abrégée par le produit.

— Neuroleptiques :

Le R.P. 8228 diminue la toxicité des neuroleptiques sans altérer leur pouvoir spécifique. Il exerce un effet potentialisateur sur les propriétés anti-émétique de ces dérivés.

Il a enfin une action antagoniste vis-à-vis des effets dépresseurs et cataleptiques des dérivés phénothiaziniques.

— Analgésiques :

Le R.P. 8228 renforce de façon notable le pouvoir antalgique de la morphine, de la méthadone et de la péthidine, cette action s'accompagnant d'une réduction de la toxicité.

— Anticonvulsivants :

Le psychotonique ne s'oppose pas à l'action anticonvulsivante de la tridione et du phénobarbital mais s'oppose aux effets hypnotiques de ce dernier.

— Antihistaminiques :

Le R.P. 8228 n'apporte aucune modification au pouvoir antihistaminique du phénergan, du nozinan ou du néoantergan mais diminue leur toxicité,

III. - Toxicité :

a) *Toxicité aiguë :*

La dose léthale 50 est :

— chez la souris, par voie intraveineuse : 77 mg par kg,

par voie sous-cutanée : 300 mg par kg,

per os : 390 mg par kg,

— chez le rat, par voie intraveineuse : 80 mg par kilo.

b) *Toxicité chronique :*

L'étude de la tolérance à l'administration prolongée (4 semaines consécutives) *per os* a montré que le 8228 R.P. est parfaitement toléré chez le rat recevant des doses quotidiennes de 10 et 25 mg par kilo et chez le chien recevant des doses quotidiennes de 5 et 10 mg par kilo.

Activités thérapeutiques

Les propriétés stimulantes du R.P. 8228 se manifestent par toute une série d'effets positifs enregistrés à la fois sur les sphères thymiques et intellectuelles et dans le domaine de l'activité, ce qui a permis à ce psychotonique une gamme variée d'applications thérapeutiques.

1° *Les états dépressifs.*

2° *Les névroses.*

3° *Les syndromes schizophréniques.*

4° *L'oligophrénie.*

5° *Les délires chroniques.*

Le produit a été également prescrit dans le but de :

— faciliter certaines psychothérapies ;

— neutraliser certains effets secondaires des neuroleptiques ;

— apporter le tonus nécessaire aux malades soumis à une cure de désintoxication.

Examinons plus en détail ces multiples indications :

1° *Les états dépressifs* représentent la meilleure indication du R.P. 8228. Le produit est avant tout indiqué dans les dépressions réactionnelles, puis les dépressions psychasthéniques et enfin les dépressions névrotiques chroniques (Folin, Chanoit, Huchon). Pour Civadon, Chanoit *et* Azoulay, l'action du médicament est particulièrement remarquable chez les sujets de tempérament psychasthénique avec des tendances obsessionnelles discrètes. Enfin, parmi les indications du R.P. 8228, on ne saurait omettre les asthénies banales consécutives à un surmenage intellectuel ou physique, à une affection somatique ou réactionnelles à certains traumatismes affectifs.

L'effet de cette médication se traduit généralement par l'apparition d'une certaine euphorie, une diminution de l'anxiété, de l'angoisse et des obsessions, un regain du goût pour l'existence et de l'intérêt pour autrui. Par là même on assiste à une reprise du dynamisme vital, une amélioration des capacités de travail, une plus grande efficience face aux difficultés de la vie quotidienne.

Parmi les principales communications publiées sur ce produit, signalons :

1) les travaux de Sivadon, Chanoit et Azoulay qui, sur 25 sujets atteints de dépression névrotique, de psychasthénie ou d'asthénie simple, ont constaté une efficacité certaine dans 20 cas dont 13 réagirent d'une façon particulièrement satisfaisante,

2) la deuxième expérimentation de Sivadon réalisée en collaboration avec Salinger et Mlle Quidu qui obtinrent sur 7 dépressions névrotiques, 24 psychasthénies, 4 asthénies simples respectivement 3, 19 et 2 résultats satisfaisants.

3) Follin, Chanoit et Huchon enregistrent sur 36 dépressions névrotiques, 22 bons ou très bons résultats.

2° Parmi les autres indications susceptibles de bénéficier de l'action du R.P. 8228, citons :

1) Les schizophrénies du type catatonique. Notons ici les travaux de Sivadon, Chanoit et Azoulay qui, sur 14 malades, ont obtenu 3 bons résultats, 5 résultats assez satisfaisants et 2 incertains.

2) Les oligophrénies. Sur 33 jeunes arriérés mentaux, Beaujard et Revol ont constaté chez 10 malades une légère accélération du développement intellectuel et 18 améliorations du comportement du travail.

3) Les névroses. Sivadon et ses collaborateurs font état de succès thérapeutiques dans des névroses obsessionnelles et phobiques (3 résultats bons ou assez bons sur 10 cas), des névroses d'angoisse (12 résultats satisfaisants sur 16 cas), des névroses hystériques et hypocondriaques (2 très bons résultats sur 6 cas).

4) Enfin quelques cas de bouffées oniroïdes au sujet desquelles Folllin, Chanoit et Huchon ont pu écrire : « L'administration du psycho-tonique dès la cédation des phénomènes aigus de la bouffée, diminue la longueur de la phase asthénique post-psychotique et permet une réinsertion plus prompte et par là plus efficace dans les activités du service... ».

5) Rappelons également que des essais ont été faits avec succès en particulier par De Verbizier pour combattre l'asthénie consécutive aux cures de désintoxication chez les alcooliques.

6) Enfin, la plupart des auteurs ont signalé l'action correctrice du R.P. 8228 sur les effets secondaires des neuroleptiques (inertie, passivité, syndrome ; extra-pyramidal).

Contre-indication

Il n'est pas indiqué d'utiliser le R.P. 8228 chez les malades présentant une dépression grave comportant un risque suicidaire ainsi que chez ceux dont l'état dépressif s'accompagne d'une forte anxiété.

Posologie et mode d'administration

Le R.P. 8228 a été récemment commercialisé sous le nom de Lidepran *. Il est présenté en comprimés dosés à 5 et 20 mg.

Bien que la posologie soit essentiellement individuelle on peut distinguer schématiquement deux types de traitement chez l'adulte.

— La cure ambulatoire qui comporte l'administration aux petits déprimés d'une dose quotidienne de 5 à 20 mg ;

— La cure en milieu hospitalier pour un état dépressif sévère ou un état psychotique. La dose de 50 ou même 100 mg pro die doit être associée à une thérapeutique neuroleptique.

Chez l'enfant, Beaujard et Revol ont adopté la posologie journalière de 5 à 20 mg pour les oligophrènes de 6 à 13 ans.

L'administration du médicament en prises fractionnées doit être faite de préférence dans la première moitié de la journée afin de ménager aux malades leur sommeil réparateur.

Tolérance

En général, le R.P. 8228 est bien supporté et possède deux qualités essentielles : il ne provoque pas d'hyper-activité du système nerveux neuro-végétatif et l'arrêt de son traitement n'est suivi, ni d'une sensation de besoin, ni d'une réaction dépressive secondaire. Parmi les rares manifestations d'intolérance, on a pu observer l'insomnie, le nervosisme et l'hyperactivité, de la tachycardie et des palpitations, des brûlures gastriques. La plupart de ces effets secondaires ont pu être atténués ou même supprimés par un ajustement de la posologie ou une association à des neuroleptiques.

Résultats obtenus

au cours de nos essais personnels

Nous avons prescrit le Lipedran * à 50 de nos malades que l'on peut répartir en cinq groupes :

1° Etats dépressifs de toutes natures : 18 cas.

2° Syndromes schizophréniques du type catatonique : 13 cas.

3° Comitialité : 6 cas.

4° Oligophrénies et démences : 10 cas.

5° Délires chroniques : 3 cas.

A) Dans les états dépressifs nous avons cherché à obtenir à la fois une amélioration de l'asthénie physique et psychique ainsi qu'une stabilisation de l'humeur.

Nous avons divisé le groupe de 18 malades en deux lots égaux.

— 9 malades furent traités uniquement par le R.P. 8228 ;

— les 9 autres par une association Imipramine-R.P. 8228.

Les résultats obtenus furent ensuite comparés à ceux résultant d'un traitement à l'imipramine seule, instauré à un troisième lot témoin de 9 malades également.

1° Parmi les malades traités uniquement par le R.P. 8228, nous avons obtenu ;

a) Deux excellentes résultats :

— M^me^ T... Françoise, 68 ans, hospitalisée le 2-4-60 pour la troisième fois, avec un diagnostic de dépression du type névrotique chez une malade caractérielle et autoritaire. 40 mg de R.P. 8228, pro die effacèrent très rapidement les symptômes de la série dépressive. L'apparition de vertiges apparus 8 jours après le début du traitement céda tout de suite à une diminution de la posologie et depuis, un léger traitement d'entretien (10 mg par jour, 20 jours par mois) suffit à maintenir l'équilibre thymique de cette malade.

— M^me^ B... Yvonne, 35 ans, hospitalisée le 3-8-60 pour psychasthénie avec tentative de suicide chez une mère de 11 enfants. Un traitement intensif (60 mgr par jour) de R.P. 8228 pendant 24 jours redonnèrent à cette malade le goût de l'existence et le désir de revoir son mari et ses enfants qu'elle voulait abandonner quelques semaines auparavant.

b) Des résultats intéressants, quoique un peu moins spectaculaires ont été obtenus chez quatre autres malades :

— M^lle^ R... Sidonie, 71 ans, qui présentait le jour de son hospitalisation, le 28-4-1960, un état dépressif du type hypocondriaque, riche en préoccupations de santé multiples. Nous prescrivîmes le Lidepran* pendant 40 jours à la dose de 40 mg par jour et le 11 juin 1960 la malade pouvait quitter le service.

— M^lle^ B... Christiane, 33 ans et M... Emile, 51 ans, éthyliques chroniques, hospitalisés pour troubles psychasthéniques et névrotiques. Ces deux malades récupérèrent rapidement tout leur élan vital grâce à un traite-

ment associant le R.P. 8228 à la cure de désintoxication (50 mg pendant 8 jours, puis 40 mg pour M. M.... hospitalisé du 20 avril 1960 au 28 mai 1960 et 40 mg pendant toute l'hospitalisation de M^lle B...., c'est-à-dire du 2 avril au 1^er juin 1960).

— Un autre résultat positif fut obtenu chez M. G... Maurice, 60 ans, débile présentant d'une façon cyclique des crises de dépression, crises qui n'ont plus fait leur apparition depuis la mise en marche d'un traitement au Lidepran* (dose de départ 40 mg suivi d'une posologie dégressive et enfin d'un traitement d'entretien de 10 mg).

c) Le produit par contre s'est montré inefficace chez trois autres malades :

— M^lle C... Denise (38 ans), dépressive du type névrotique et hypocondriaque.

— M^lle L... Marie-Thérèse (38 ans), maniaque dépressive, accusant à l'époque asthénie et troubles coenestopathiques.

— M. M... Amhed (30 ans), hospitalisé pour troubles subjectifs et dépressifs chez un traumatisé crânien.

2° Chez les malades traités par association R.P. 8228 imipramine, le résultat d'ensemble a été très spectaculaire.

Nous avons obtenu :

a) Cinq guérisons :

— M^lle C... Eugénie, 70 ans, hospitalisée le 2 juillet 1960 pour état dépressif cyclique à accès de plus en plus fréquents avec affaiblissement intellectuel global

— M. T... André, 39 ans, atteint de troubles psychasthéniques et hypocondriaques apparus à la suite d'accidents successifs et hospitalisé du 5 janvier 1960 au 23 janvier 1960.

— M. G... Denis, 50 ans, hospitalisé le 17 octobre 1956 pour dépression mineure et découragement chez un bradyphène qui sortit guéri le 30 janvier 1960.

— M^me^ M... Anna, 66 ans, hospitalisée pour la septième fois, du 19 avril au 19 mai 1960 pour état dépressif du type involutif et affaiblissement intellectuel progressif.

— M^me^ T... Jeanne, 67 ans, délirante chronique caractérielle qui présentait le jour de son hospitalisation, le 15 mars 1960, une asthénie psychique et physique intense, dont elle sortit guérie le 12 mai 1960.

Pour tous ces malades, la posologie de départ, 40 mg, fut maintenue jusqu'à complète guérison. Le traitement d'entretien, 10 mg par jour, ne fut préconisé que le jour de sortie des malades et s'avéra bénéfique puisque ces malades n'ont pas fait de nouvelle apparition dans nos services.

b) Deux améliorations très importantes :

— M^me^ B... Marie, 57 ans, qui, atteinte de psychose maniaco-dépressive avec appoint éthylique, fut hospitalisée le 7 avril 1960 pour la quatrième fois et sortit très améliorée le 30 avril 1960.

— M^me^ L... Emma, 52 ans, hospitalisée du 10 septembre au 13 octobre 1960 pour mélancolie stuporeuse avec involution cérébrale présenile.

c) Deux améliorations transitoires :

— M. D... Alphonse, 48 ans, débile éthylique, légèrement déprimé.

— Mme S... Fernande, maniaco-dépressive.

Chez ces deux malades, la légère amélioration constatée au début du traitement (40 mg par jour de R.P. 8228 associé à l'imipramine) fut de courte durée et leur sortie bien éphémère.

3° Les résultats obtenus chez ces 18 malades furent également comparés à ceux retirés d'un 3e lot témoin comprenant 9 sujets dépressifs traités uniquement par l'imipramine, chez qui nous avons obtenu :

— 3 guérisons ;
— 3 améliorations importantes ;
— 2 améliorations moins nettes et transitoires ;
— 1 résultat négatif.

Si nous comparons maintenant les résultats obtenus, nous voyons que :

1° avec le R.P. 8228 seul nous avons enregistré :
— 2 excellents résultats ;
— 4 résultats satisfaisants ;
— 3 échecs.

2° avec l'association R.P. 8228-imipramine :
— 5 guérisons ;
— 2 améliorations satisfaisantes ;
— 2 améliorations transitoires.

3° avec l'imipramine comme unique traitement :
— 3 guérisons ;
— 3 améliorations importantes ;
— 2 améliorations moins nettes et transitoires ;
— 1 échec.

Nous remarquons donc que, utilisé seul, le produit a eu une action satisfaisante chez 6 malades sur 9, soit sur les 2/3 des cas ; ce qui représente un intérêt thérapeutique indéniable.

Il est assez malaisé de délimiter nosographiquement les différentes variétés d'état dépressifs. Nous nous sommes contentés ici de distinguer les états dépressifs psychotiques et les états dépressifs non psychotiques.

Dans le premier groupe qui comportait 4 cas d'accès mélancoliques inscrits dans le cadre d'une psychose maniaque dépressive et 5 cas de mélancolies d'involution ou séniles, les résultats obtenus furent : 2 guérisons, 2 bons résultats, 1 échec pour les états d'involution et 1 guérison, 1 bon résultat, 2 échecs pour les psychoses maniaque-dépressives.

Dans le deuxième groupe qui comportait 9 états dépressifs simples « type névrotique » ou « type dépression vitale » des auteurs anglo-saxons caractérisés par l'asthénie, l'insomnie, la tristesse sans thème mélancolique, le désintérêt, les résultats furent beaucoup plus probants. Sur 9 malades, 4 guérirent, 3 bénéficièrent d'une amélioration proche de la guérison, 2 seulement demeurèrent insensibles.

Le R.P. 8228 nous a paru surtout efficace dans les états psychasthéniques avec insuffisance de la synthèse mentale, souvent générateurs d'une névrose obsessionnelle. Dans ces indications particulières, il nous a paru d'une efficacité égale à celle de l'imipramine qui possède cependant en général une action anti-dépressive supérieure (8 résultats positifs sur 9) et demeure le médicament numéro un des états dépressifs majeurs du type psychotique.

Mais la meilleure méthode semble indéniablement consister à associer les deux produits. Le R.P. 8228 nous a semblé en effet posséder un certain pouvoir euphori-

sant qui renforcerait ainsi l'action anti-dépressive de l'imipramine. L'action purement psychotonique du produit ajouterait en plus la disparition de l'asthénie et de la psychasténie, la reprise du dynamisme vital, l'effacement du sentiment d'incomplétude. La guérison nous paraît donc plus complète et plus solide, les risques de rechutes moindres qu'avec l'imipramine seule.

Leur association ne devra évidemment se prescrire que dans la deuxième moitié de la cure à l'imipramine, ces deux excitants du système nerveux ne pouvant produire, associés à haute dose, qu'une excitation psychomotrice peu souhaitable.

B) Chez les 13 schizophènes choisis parmi des types catatoniques prononcés, les résultats ont paru nettement moins encourageants.

Nous avons partagé ces malades en deux lots : 7 d'entre eux étaient traités réellement par le R.P. 8228. les 6 autres n'absorbaient que des placebos.

1° Dans le premier lot :

a) Deux malades seulement ont paru bénéficier du nouveau traitement :

— M^lle F... Sabine, 41 ans, hospitalisée depuis le 5 août 1960 pour syndrome schizophrénique paranoïde avec autisme, impulsions dangereuses et M. B... Pierre, hébéphrène catatonique particulièrement désintéressé et inerte. Ces deux malades plongés jusqu'alors dans un état de désintérêt et d'inertie totale, s'éveillèrent à la vie ambiante après un traitement intensif (60 mg pendant 20 jours suivi d'une posologie dégressive).

6° Dans trois autres cas le produit manifesta une efficacité certaine mais contraire au but recherché puisqu'il réveilla les idées délirantes et l'excitation motrice que les neuroleptiques avaient assoupies,

Il s'agit de :

— M^me^ B... Célestine, 42 ans, hospitalisée le 2-2-57 pour psychose discordante avec réactions hallucinatoires violentes.

— M^lle^ G... Yvette, 31 ans, hébéphrène.

— M. J... Serge, 23 ans, atteint de syndrome schizophrénique avec désordre du comportement.

c) Par contre, le produit s'avéra complètement inactif chez deux déments précoces :

— M^lle^ H... Arlette, 26 ans et M. C... André, 27 ans.

2° Dans le deuxième lot de 6 malades traités au placebo :

— 1 malade sembla réagir paradoxalement au traitement mais d'une façon très discrète : M^me^ T... Luisa, 65 ans, schizophrène apragmatique parut en effet légèrement plus tonique après quelques jours de traitement (?).

Par contre les 5 autres malades demeurèrent parfaitement indifférents.

Mais une contre épreuve, pendant laquelle nous remplacèrent le placebo par du R.P. 8228, donna des résultats plus positifs :

1) L'amélioration paradoxale constatée chez M^me^ T... se poursuivit. De plus en plus tonique, M^me^ T... s'est mis à accomplir assez volontiers quelques menues tâches ménagères et n'accuse plus les troubles coenestopathiques si fréquents auparavant.

Chez cette malade, nous retrouvons donc l'action anti-dépressive déjà constatée du R.P. 8228.

2) Sur les 5 autres malades indifférents au placebo, deux d'entre eux :

— Mme B... Jeanne, 48 ans,

— Mlle G... Germaine, 36 ans,

présentèrent rapidement un état d'excitation motrice qui dut faire interrompre le traitement.

Les trois autres :

— MM. V... Louis, 29 ans,

B... Joseph, 36 ans,

G... Georges, 58 ans,

ne réagirent pas mieux au R.P. 8228 qu'ils n'avaient réagi au placebo.

Ici donc, les résultats nous ont paru moins satisfaisants, mais il faut tenir compte que les malades ont été choisis parmi des cas chroniques dont les troubles sont installés depuis déjà trop longtemps. Pour qui connaît ces sortes de malades, 3 améliorations sur 13 cas, peuvent être considérées comme un résultat encourageant. Nous avons constaté chez ces 3 malades une reprise de l'élan vital, un meilleur contact avec l'entourage permettant une efficacité accrue de la psychothérapie.

Remarquons tout de suite que trois améliorations sur 13 ne représentent pas le véritable coefficient d'efficacité du R.P. 8228 puisqu'en réalité 7 et peut-être 8 malades ont réagi mais dans 5 de ces cas, si le produit prouva une efficacité certaine ce fut à l'opposé du but recherché puisqu'il réveilla chez ces malades les idées délirantes que les neuroleptiques avaient assoupies et provoqua parfois une excitation psychomotrice d'une intensité telle qu'elle nous obligea à interrompre le traitement.

C) Chez les comitiaux par contre les résultats furent décevants,

Le R.P. 8228 diminuant expérimentalement les effets hypnotiques du phénobarbital et restant sans effet sur son pouvoir anti-convulsivant, nous avions pensé en faire bénéficier certains comitiaux rendus particulièrement léthargiques par des doses importantes de barbiturique.

Or, dans deux cas sur six l'action du produit s'avéra nulle :

— Chez M^lle^ S... Pierrette, 24 ans, hospitalisée depuis le 21 janvier 1944 et M. L... Louis, hospitalisé le 23 avril 1959, tous deux, également, débiles mentaux.

Dans trois autres cas, nous avons pu observer une recrudescence des troubles caractériels :

— Chez M^me^ B... Simone, 49 ans, M. D... Abel, 37 ans, M. S... Pierre, 38 ans.

Chez ces trois malades, le traitement dut être interrompu assez rapidement.

Une seule malade donc pour bénéficier du traitement.

— M^me^ F... Noélie, 30 ans,

mais ici encore l'amélioration porta essentiellement sur la sphère thymique.

D) Parmi les oligophrènes et les déments chez qui nous recherchions une stimulation des processus d'idéation et d'attention, 2 malades sur 10 parurent bénéficier du traitement si l'on juge d'après les tests psychomoteurs effectués.

— M^me^ B... Marguerite, 66 ans, hospitalisée le 18 mars 1958 pour état démentiel artériopathique.

— M^me^ B... Marie, 75 ans, hospitalisée depuis le 7 mai 1955, pour état démentiel avec appoint éthylique.

Les 8 autres malades par contre ne paraissent pas avoir été influencés au moindre degré.

E) Pour terminer nous avons enfin prescrit le R.P. 8228 chez trois délirants chroniques.

— M^me^ G... Marie, 53 ans, internée le 27-11-59 pour délire chronique mystique et d'influence. Cette malade particulièrement insociable jusqu'alors, redevint plus euphorique, assez aimable même. L'anorexie disparut ainsi que le syndrome du type parkinsonien provoqué par l'absorption de doses importantes de neuroleptiques.

— M. L... Pierre, hospitalisé le 11 mai 1960 pour idées délirantes de jalousie et persécution chez un alcoolique chronique ancien. Mais chez ce malade ce furent également les symptômes de la série dépressive qui bénéficièrent du traitement.

— M^me^ I... Adrienne, 63 ans, parut par contre demeurer insensible à l'action du produit.

F) Il nous a paru enfin intéressant d'étudier l'action du R.P. 8228 chez les 13 éthyliques que comprenait notre lot de 50 malades.

Parmi eux on pouvait compter :

— 7 dépressifs qui furent tous, bien qu'à des degrés divers, améliorés ;

— 2 déments, dont une (M^me^ B... Marie, 75 ans), parut bénéficier d'une stimulation des processus d'idéation et d'attention ;

— 4 délirants et caractériels, dont 3 restèrent insensibles tandis que le dernier présenta une aggravation de son état d'excitation.

Ici aussi donc les meilleurs résultats furent obtenus sur les troubles de la série dépressive. Nous avons remarqué d'ailleurs à ce sujet, que cette action pouvait être uti-

lisée avec succès comme adjuvant des cures de désintoxication. Les malades en effet qui bénéficient d'un traitement psychotonique parurent d'abord supporter plus facilement le contre-coup qui suit habituellement la privation brutale de leur stimulant habituel, et, à leur sortie, ont trouvé de plus dans le psychotonique un auxiliaire précieux renforçant leur volonté.

Conclusion

Si nous établissons maintenant le bilan de toutes nos observations nous pouvons résumer :

Sur 50 malades nous avons obtenu :

— 7 excellents résultats ;
— 6 bons résultats ;
— 3 résultats assez satisfaisants ;
— 4 » médiocres ;
— 21 » nuls ;
— 8 » que nous ne désirions pas ;
— 1 intolérance ;

soit une efficacité dans plus de la moitié des cas, une amélioration clinique dans les 40 % des cas et des résultats vraiment intéressants dans 25 % des cas.

Contrôles électroencéphalographiques

Ces propriétés stimulantes ont été également mises en évidence par les contrôles électroencéphalographiques effectués sur 5 malades qui présentaient avant le traitement une faiblesse prononcée de l'électrogénèse. Dans trois cas nous avons enregistré après 3 semaines de traitement au R.P. 8228 une augmentation de l'amplitude alpha,

Dans l'ensemble, le produit a été parfaitement supporté et n'a provoqué aucune action secondaire néfaste.

Chez un seul de nos sujets, nous avons observé des phénomènes d'intolérance qui sont apparus avec les doses minimes du début.

La posologie a dépendu des cas envisagés. Dans l'ensemble, après une administration prudente durant les trois premiers jours (10 mg) il nous a paru nécessaire d'élever les doses jusqu'à une moyenne de 60 mg par jour.

L'administration du traitement nous a paru devoir être faite dans la première partie de la journée (dernière prise à 16 h.). Le soir, l'association d'un neuroleptique nous a paru indispensable pour garantir au malade ses heures de sommeil.

Chez 8 sujets sur 50 l'efficacité du produit s'est avéré contraire au but poursuivi, provoquant une recrudescence des idées délirantes de certains chroniques ainsi que des troubles caractériels de certains comitiaux. Il semble donc que le choix des malades pouvant bénéficier de ce traitement doit être fait avec prudence, tous les états d'hyperactivité mentale (anxiété, troubles caractériels, délire en évolution) représentant à notre avis autant de contre-indication.

En conclusion, ce médicament particulièrement maniable semble présenter son maximum d'intérêt dans les états psychasthéniques et les états mélancoliques mineurs. Nous avons pu ici remarquer que leur emploi permet de diminuer d'une façon très sensible le nombre des électro-chocs et parfois même de les éviter.

Dans les psychoses chroniques également, le fait d'apporter chez quelques malades ce regain d'intérêt pour la vie ambiante, susceptible d'aider grandement la psychothérapie nous a paru digne d'intérêt.

Deux propriétés très intéressantes enfin doivent être soulignées : l'effet correcteur sur les troubles provoqués par les neuroleptiques et l'aide apportée au malade lors des cures de désintoxication.

LES INHIBITEURS

DE LA MONO-AMINE-OXYDASE

— LE NIALAMIDE OU P 1133 OU NIAMIDE*

— L'IPRONIAZIDE OU MARSILID*

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE

En 1951, Fox, travaillant à la synthèse de nouveaux produits antituberculeux mit en évidence l'intérêt particulier de deux dérivés de l'acide isonicotinique.

— l'Hydrazide de l'acide isonicotinique : Isoniazide ;

— l'Isopropyl-Hydrazide de l'acide isonicotinique : Iproniazide.

Les nombreux essais thérapeutiques effectués à la suite de cette découverte, mirent en évidence deux propriétés communes aux deux produits.

— Une action antituberculeuse ;

— Une action euphorisante, un soulagement des phénomènes susjectifs hors de proportion avec l'amélioration objective de la maladie.

Les nombreux effets secondaires sur le système nerveux central firent éliminer l'iproniazide de la thérapeutique antituberculeuse mais son action euphorisante, plus nette que celle de l'isoniazide resta l'objet de recherches actives de la part des biologistes. Zeller en 1952, mit enfin en évidence son action originale d'inhibiteur

de la mono-amine-oxydase. Il fallut cependant attendre 1955 pour que certains psychiatres reprennent l'étude des possibilités thérapeutiques de l'iproniazide mais dès 1957, KLINE et CRANE confirmèrent devant l' « American Psychiatric Association », l'action psychotonique du produit. L'iproniazide s'inscrivit alors comme le premier d'une nouvelle classe pharmacologique : la classe des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.

MECANISME PHARMACO-DYNAMIQUE DE L'ACTION DES INHIBITEURS DE LA M.A.O.

La mono-amine-oxydase, découverte en 1928 par BERNHEIN se trouve en abondance dans le cerveau, le foie, les tubes rénaux et la muqueuse intestinale. Elle est responsable de la dégradation des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), mais aussi de la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine, médiateurs chimiques qui jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cérébral.

L'action des produits inhibiteurs de cette mono-amine-oxydase a pu être mise en évidence :

— Soit d'une manière directe par des dosages de mono-amine-oxydase *in vitro* sur des tranches d'organes, de broyats cellulaires ou de préparation de mitochondries ou *in vivo* sur les organes d'animaux sacrifiés après application de produits inhibiteurs ;

— Soit d'une manière indirecte, l'administration de produits inhibiteurs aux animaux d'expérience entraînant :

1° une élévation progressive et prolongée des taux cérébraux de sérotonine, d'adrénaline et noradrénaline ;

2° une potentialisation de l'effet des précurseurs des amines biologiques. Lorsqu'on administra aux animaux non seulement des inhibiteurs de la M.A.O. mais également des précurseurs chimiques des catécholamines et de la sérotonine, c'est-à-dire la dihydroxyphényl alamine et le 5 hydroxytryptophane, l'élévation de celles-ci est beaucoup plus marquée. En même temps, l'animal présente des signes d'excitation, tremblement, pilo-érection, mydriase, hyperthermie qui ne déclenche pas la seule injection d'un inhibiteur et qui sont beaucoup plus marqués que ceux provoqués par l'administration isolée de ces précurseurs ;

3° une modification des effets de le réserpine qui possède le pouvoir de diminuer le taux de sérotonine cérébrale. L'administration préalable d'un inhibiteur s'oppose à cette chute du taux de sérotonine cérébrale. Cette action est marquée en particulier par l'absence du ptosis réserpinique.

Interprétations de ces effets centraux

Toutes les expériences cliniques effectuées conjointement à des dosages rigoureux des amines cérébrales ont montré un parallélisme étroit, dans le temps, entre l'élévation progressive du taux de ces mono-amines centrales et les effets thérapeutiques. Mais ces modifications quantitatives des mono-amines centrales suffisent-elles à expliquer tous les effets des inhibiteurs de la M.A.O. ?

1° L'explication paraît valable pour l'adrénaline et la noradrénaline qui jouent un rôle dans la transmission de l'influx nerveux et dans la physiologie des formations réticulées du tronc cérébral.

Elles représenteraient les médiateurs du système d'activation et l'on pourrait concevoir une relation entre l'élévation de leur taux sous l'effet des inhibiteurs de la M.A.O. et l'action de ces derniers sur l'activité psychomotrice. Mais pour les sérotonines ne s'agit-il pas plutôt d'une modification de leurs proportions respectives ou de leur distribution ? La sérotonine se trouve en abondance dans les mêmes lieux que les catécholamines mais a été considérée tantôt comme un excitant, tantôt comme un inhibiteur central, tantôt comme un activateur de neurones inhibiteurs. Plusieurs auteurs estiment que l'action de la sérotonine varie suivant sa concentration et son état, lié intra-cellulaire ou libre extra-cellulaire et suivant le rapport entre ces deux formes.

D'importantes recherches restent donc nécessaires pour élucider la physiologie et la physio pathologie des produits inhibiteurs de la M.A.O. Mais si leur mécanisme d'action n'est pas encore entièrement élucidé, leur efficacité thérapeutique paraît actuellement confirmée par la plupart des auteurs.

N'ayant pas la possibilité dans nos services de comparer l'action de tous les produits inhibiteurs mis actuellement à notre disposition, nous nous sommes contentés d'essayer de faire bénéficier nos malades de deux d'entre eux seulement :

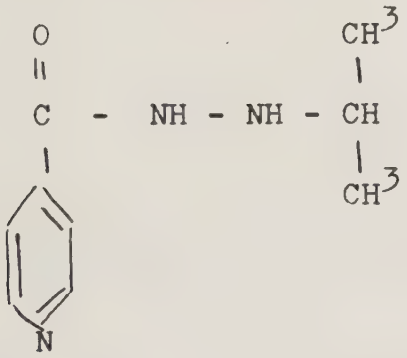
— L'Iproniazide,

— Le Nialamide.

Après un bref rappel de leurs propriétés physico-chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques, nous rapporterons pour chacun d'eux les principaux résultats, remarques et indications que nous avons retiré de leur emploi respectif.

L'IPRONIAZIDE

L'Iproniazide est l'Isopropyl hydrazide de l'acide nicotinique



Propriétés physico chimiques

Poudre cristalline sensiblement blanche
Solution dans l'eau à 20° : limpide.
Couleur : jaune citron.
pH (électrode de verre) : 2,8 à 3,2.
Point de fusion : 176°-178°.

Propriétés pharmacologiques

1° Aux tests habituels de la pharmacologie classique, l'iproniazide ne révèle que peu de propriétés caractéristiques. Ainsi chez les animaux non préparés, l'administration d'une dose même élevée du produit ne

modifie guère l'activité. L'effet le plus notable est celui qui porte sur la tension artérielle que l'iproniazide abaisse dans la plupart des espèces.

2° L'action pharmacodynamique enzymatique s'est révélée par contre caractéristique du produit. Il s'agit, répétons-le, d'une inhibition de la mono-amine-oxydase.

Notons également que l'iproniazide potentialise l'action hypnotique des barbituriques chez l'animal. Il semble que cette action soit due à une intervention du produit dans le système euzymatique et non à une potentialisation centrale.

3° *Au point de vue toxicité :*

a) Administrée en injection unique chez la souris et le chien, la D.L. 50 oscille entre 650 et 950 mg/K suivant les voies.

La toxicité est un peu plus forte pour le rat (D.L. 50 : 350 mg par kilo) et pour le lapin (125 mg/kg). Seules les doses léthales provoquent des mouvements convulsifs.

b) En administration continue, l'iproniazide a des doses supérieures à celles qui sont administrées en clinique, est bien supportée (chez le chien 5 mg kg administrées *per os* pendant un mois).

Il faut atteindre des doses considérables égales ou supérieures à 20 mg/kg pour influencer de façon nette l'appétit, la courbe de poids et provoquer une anémie qui a été rapportée aux propriétés hémolytiques de la fraction hydrazine.

Les études toxicologiques n'ont pas mis en évidence de lésions particulières du foie chez l'animal ; mais les doses très élevées peuvent entraîner une surcharge graisseuse et l'administration chronique d'iproniazide chez l'animal d'expérience aggrave parfois les lésions que provoque l'administration de tétrachlorure de carbone.

Indications et résultats thérapeutiques

Les propriétés euzymatiques de l'iproniazide ont été utilisées en thérapeutique psychiatrique et cardiologique.

1° *En Cardiologie :*

L'indication majeure est constituée par l'Angor sous toutes ses formes. L'hypertension artérielle et l'artérite des membres inférieurs représentent également des indications plus limitées.

2° *En Psychiatrie :*

- L'indication majeure est constituée par l'état dépressif.
- Des indications plus limitées sont fournies par :
  - — Les syndromes schizophréniques en cas de passivisité, d'apragmatisme ;
  - — Les syndromes obsessionnels et phobiques ;
  - — Les cures de désintoxication (alcool et opiacés) ou l'iproniazide est utilisée comme adjuvant.
- Une autre indication encore à l'étude serait constituée par les états épileptiques qui pourraient bénéficier de l'action anticonvulsivante du produit.

A) L'indication majeure est cependant représentée par les états dépressifs.

Pour la plupart des auteurs l'effet n'est en rien comparable à celui d'un simple stimulant psycho-moteur. Il porte en effet sur le fond thymique du malade.

L'iproniazide agirait plus radicalement sur les troubles de l'humeur et de l'affectivité, sur la sphère émotionnelle (Insua et Bérard). L'humeur est radicalement changée, l'optimisme et l'euphorie renaissent et

ce n'est que parallèlement que l'on assiste à une reprise de l'élan vital, de l'initiative et à une diminution de la fatigabilité.

D'autres auteurs feraient plutôt de l'inhibition de l'initiative, de la volonté, du goût de l'effort et de l'élan vital, le principal point d'impact de l'iproniazide.

Notons à ce sujet que la thymie n'est presque jamais influencée dans le sens d'une hyperthymie pathologique (H. Solignac, Revue du Praticien, 1er mars 1960).

Crane (Psych. Res. Amer. Psych. arrow, vol. 8, 1957), classe les effets thérapeutiques en :

1° Modifications physiques favorables positives dans la moitié des cas avec essentiellement correction de l'asthénie, de l'anorexie, de la maigreur.

2° Modifications psychiques favorables qui comportent une augmentation de la vitalité, une impression de bien-être et une facilitation des contacts avec l'extérieur avec meilleure adaptation à la vie hospitalière.

Principales indications :

Tout état dépressif représente une indication de l'iproniazide qu'elle qu'en soit l'appartenance étiologigique.

— dépressions mélancoliques
réactionnelles et névrotiques,
par épuisement ou asthéniques,
d'involution ou séniles.

— Psychose maniaco dépressive en phase dépressive.

— West (E.D.), Dally (P.J.) dans le n° 5136 du British medical journal (13 juin 1959) tentent d'identifier parmi ces états dépressifs les types les plus sensibles à l'iproniazide. Ils décrivent trois entités ;

— Les dépressions atypiques ou hystériques dans lesquelles les éléments dépressifs fondamentaux sont en grande partie masqués par des signes d'anxiété phobique et qui réagissent particulièrement bien à l'iproniazide ;

— Les dépressions endogènes pour lesquelles la réponse à l'iproniazide est plus lente et progressive mais permet de diminuer le nombre des électro-chocs et parfois d'éviter un certain nombre de rechutes ;

— Les dépressions récidivantes non modifiées par les électro-chocs dont l'intensité et la fréquence ont pu parfois être diminuées par l'iproniazide ;

— Pour F. Martini, F. Angeleri, F. Biagiotti (Revista du Neurobiologia, avril-juin 1958) les succès les plus nets ont été obtenus chez les malades dysthymiques sans composante anxieuse ; des progrès également très sensibles ont été constatés chez les déprimés avec composante involutive.

— Pour Tauber (C.G.) (Praxis, vol. 48, n° 20, 14 mai 1959 et 21 mai 1959) une expérimentation effectuée sur un groupe de 134 malades confirma que le médicament permet d'obtenir les meilleurs résultats en cas de dépressions endogènes. L'auteur affirme également que des cas réputés jusqu'alors réfractaires, réagigirent au médicament, cette action devant être attribuée à une modification biologique.

— Signalons enfin les travaux de Settel (E.) qui prescrivit l'Iproniazide chez 48 sujets âgés de 64 à 92 ans, présentant tous à des degrés variables, un état dépressif avec tendance à la claustration. Settel put noter les résultats suivants ;

— Amélioration

de l'appétit et gain pondéral : 37 fois,

de l'humeur dépressive : 40 fois,

de l'aptitude à se distraire : 30 fois,

de l'hygiène corporelle : 28 mois.

— Par contre, la plupart des auteurs signalent avec TAUBER (C.G.) que ... « la prudence est de rigueur chez » les malades excités et en cas de dépressions sténiques » afin de ne pas réveiller une tendance au suicide laten- » te...»

— F. MARTINI signale également qu'au cours de son expérimentation les avantages ont été limités et partiels chez les déprimés anxieux.

— Dans l'ensemble des résultats positifs sont obtenus dans près de 70 % des cas avec une proportion non négligeable de guérisons et d'améliorations importantes.

	Nombre de cas	*Guérison complète*	*Amélior. import.*	*Amélior. moyenne*	*Amélior. légères*	*Echecs interrup.*
DELAY et Coll. . . .	45	6	16	8		15
BOITELLE et Coll. .	29	9		5	7	8
GARONNE et DICK .	86	28	33	14		11
ROBIE	62	13	14	19	4	12
GOLDMANN	41	8	7	18	4	4
INSUA et BÉRARD .	77	63		7		7
FLORIS et NANNARELLI	35	21		7	3	4
TOTAL . . .	375	59 %		25 %		16 %

Mais comme le souligne DELAY ...« ces données chiffrées ne rendent cependant pas un compte exact des résultats qualitatifs qui sont peut être les plus intéressants : les bonnes améliorations se traduisent en effet par une modification foncière de l'humeur et pas seulement par une sédation plus ou moins complète des symptômes pénibles.

B) En dehors des syndromes dépressifs caractérisés, l'emploi de l'iproniazide peut s'avérer bénéfique dans un certain nombre d'indications psychiatriques :

1° Les psychoses schizophréniques qui répondent de façon irrégulière à la cure d'iproniazide ; les échecs sont ici en proportion majoritaire et dans les cas ayant réagi au médicament, aggravations et améliorations s'observent à peu près en proportions équivalentes. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les schizophrènes atteints de catatonies stuporeuses. GOLDMAN D. (Annals of the New-York academy of sciences, vol. 80, 17-9-59) a obtenu sur 50 malades : 2 guérisons, 6 améliorations importantes, 27 améliorations incomplètes, 4 résultats nuls, 11 aggravations.

Pour TAUBER (Praxis, vol. 48, n°s 20 et 21), l'iproniazide est dépourvu d'effets spécifiques sur le processus schizophrénique mais un pourcentage élevé de schizophrènes chroniques évoluant vers la dissolution de la personnalité et l'indifférence psychique, réagissent favorablement à ce médicament ; les résultats les plus satisfaisants s'observent dans les dépressions schizophréniques symptomatiques et dans les cas à tendance cyclique marquée.

Pour F. MARTINI, F. ANGELIRI, F. BIAGIOTTI (Revista de Neurologie, vol. 4, avril-juin 1958), des

améliorations également modestes ont été acquises chez les schizophrènes mais limitées à la sphère de l'affectivité.

L'amélioration constatée consiste le plus souvent en un meilleur contact avec l'entourage, une plus grande activité, un regain de propreté corporelle, tout cela facilitant la vie intra-asilaire et le contact psychothérapique.

2° Les névroses d'angoisse pures et les névroses dépressives donnent un assez haut pourcentage d'améliorations notables.

3° Quelques cures de désintoxication (opiacés et alcool) paraissent avoir été facilitées par l'emploi de l'iproniazide.

4° Enfin les psychoses séniles malgré leur hétérogénéité répondent au traitement dans une intéressante proportion des cas, par une augmentation de l'entrain, un meilleur contact avec l'entourage.

Contre-indication

Ces nombreuses expérimentations ont permis de constater que la contre-indication majeure est représentée par les états d'hyperactivité mentale pathologique : états maniaques, anxiété, états délirants...

La toxicité, même légère, du produit envers la cellule hépatique oblige à la prudence chez les malades atteints d'hépatisme et contre-indique l'iproniazide dans les cas d'affections hépatiques aiguës en évolution.

Technique et posologie

L'iproniazide est présentée en comprimés sécables, doses à 50 mlgr.

Posologie

1° *Posologie d'attaque :*

Pour le début du traitement deux schémas posologiques ont été proposés par les expérimentateurs.

— dose initiale élevée (100 à 150 mgr) suivie d'une posologie dégressive lorsque l'effet commence à se manifester de façon sensible ;

— dose initiale faible (25 à 50 mgr) suivie d'une posologie progressive.

2° *Posologie d'entretien ;*

On s'efforce d'administrer la dose la plus faible compatible avec l'effet thérapeutique. Elle est le plus souvent basse (25 à 50 mlgr tous les jours ou tous les 2 jours). Certains auteurs adoptent des traitements discontinus, par exemple, de 4 à 5 jours par semaine, l'action cumulative de l'iproniazide le permettant.

La durée du traitement est variable mais l'administration doit toujours être suffisamment prolongée pour mettre à l'abri de rechutes : en moyenne dans les états dépressifs 1 à 2 mois après installation de l'effet thérapeutique et souvent plus longtemps dans les affections chroniques et récidivantes.

Surveillance du traitement

L'action de l'iproniazide s'accompagne d'un certain nombre d'effets secondaires.

1° *Effets secondaires d'ordre neuro-psychiatriques :*

Les plus couramment constatés sont une euphorie excessive et une hyperactivité psychomotrice. Un état d'excitation submaniaque est plus rare,

D'autres effets secondaires éventuels sont plus rarement observés. La plupart sont bénins (sécheresse de la bouche, constipation, difficulté de la miction, vertiges) et disparaissent le plus souvent malgré la prolongation du traitement.

D'autres s'avèrent beaucoup plus gênants : hyperéflexie tendineuse, fasciculations musculaires, céphalées, vertiges, éblouissements et surtout insomnie et impuissance sexuelle. Ces derniers obligent le plus souvent à interrompre le traitement.

2° *Effets secondaires d'ordre cardio-vasculaire :*

Une hypotension artérielle est assez souvent constatée pendant le traitement ; le plus souvent modérée elle devient parfois marquée. Son importance paraît directement proportionnelle aux doses administrées.

Plus rarement l'iproniazide peut provoquer des œdèmes périphériques.

3° *Iproniazide et foie :*

Des ictères, certains évoluant vers l'ictère grave, ont été observés aux Etats-Unis. Par contre lors de l'expérimentation française, les avis des auteurs furent plus partagés. Si la plupart n'ont constaté aucune altération significative, d'autres ont signalé l'apparition d'ictères bénins.

La prudence incite donc à éviter l'emploi de l'iproniazide en cas d'affection hépatique en évolution et à surveiller de très près les fonctions hépatiques chez les malades en particulier lors des cures de désintoxication.

Résultats obtenus

au cours de nos essais personnels

Trente-quatre malades ont été intéressés par notre essai thérapeutique. Ce lot de malades comportait :

— Etats dépressifs à étiquettes diverses : 12 cas ;

— Syndromes schizophréniques du type catatonique et stuporeux : 12 cas ;

— Ethylisme chronique : 5 cas ;

— Psychose puerpérale : 1 cas ;

— Oligophrénies : 4 cas.

1° Le lot des 12 malades déprimés fut lui-même partagé en deux catégories :

— 6 malades ne reçurent que de l'iproniazide ;

— les 6 autres furent traités par une association imipramine-iproniazide.

Les résultats obtenus sur ces 12 malades furent de plus comparés à ceux résultant d'un traitement à l'imipramine seule, traitement instauré sur un lot de 6 malades témoins.

A) Sur les 6 malades traités à l'iproniazide seul, nous avons obtenu :

— 3 guérisons ;

— M^me^ B... Aimée, 36 ans, présentait le jour de son hospitalisation, le 5 février 1960, un épisode de dépression du type psychasténique, dont les premiers symptômes avaient fait leur apparition au décours d'une grippe. La cure d'iproniazide, 150 mg par jour, améliora son état d'une façon très spectaculaire et malgré un nouvel épisode grippal, M^me^ B... sortit guérie le 18 février 1960.

— M^lle M... Augustine, 33 ans, fut hospitalisée le 19 mars 1960 pour troubles dépressifs névrotiques, 150 mg d'iproniazide donnés quotidiennement effacèrent en 10 jours l'asthénie, l'anxiété et l'anorexie et les multiples troubles coenestopathiques qu'accusait la malade. Elle sortit guérie le 29 mars 1960.

— M^me T... Claudia, 36 ans, hospitalisée le 31 décembre 1959, avait déjà fait trois séjours dans nos services pour bouffées délirantes polymorphes dont la dernière présenta la forme d'une dépression avec signes de la série mélancolique et idées hypocondriaques. Les neuroleptiques, l'imipramine, n'apportèrent qu'une amélioration trop lente, ce qui nous incita, le 3 mars 1960, à préconiser l'iproniazide, 150 mg par jour suffirent à améliorer très rapidement l'état de M^me T... qui reprit très vite son activité. Une série de permission d'essais confirmèrent ces résultats spectaculaires et la malade sortit guérie le 7 avril 1960.

2° Un autre malade bénéficia également du traitement psychotonique :

— M^me R... Henriette, 51 ans, qui présentait le jour de son hospitalisation, le 23 septembre 1960, un état névrotique avec hypocondrie, anxiété, refus d'aliment. Une dose quotidienne de 100 mg d'iproniazide amena une amélioration très nette de cet état, amélioration que la nécessité d'une sortie rapide nous obligea à consolider par une brève série de sismothérapie (3).

3° Par contre chez M^me D... Johanna, 67 ans, hospitalisée depuis le 4 octobre 1955 et présentant un état dépressif d'involution, aucune amélioration ne fut constatée.

4° La sixième malade, enfin, M^me M... Denise, 74 ans, présenta assez rapidement des phénomènes d'excitation du rythme cardiaque qui nous obligèrent à interrompre le traitement.

B) Chez les 6 malades traités par une association iproniazide-imipramine, les résultats furent encore plus encourageants.

1) Quatre malades sortirent guéris :

— M^me^ V... Clémence, 55 ans, hospitalisée du 6 juillet 1959 au 27 février 1960 pour état dépressif, avec regard tragique, anxiété, flous de la pensée, aspect figé et rareté du mouvement.

— M. B... Lucien, 65 ans, qui, entré le 5 mars 1960, sortit le 2 avril 1960, guéri de son état dépressif et de son inhibition psychomotrice.

— M. M... Raymond, 55 ans, hospitalisé le 23 février et débarrassé le 19 mars de préoccupations hypocondriaques cancérophobes.

— M^me^ P... Maria, 67 ans, dont le syndrome dépressif symptomatique, d'un état délirant chronique et les plaintes coenestopathiques cédèrent au traitement instauré le 9 juillet et terminé le 1^er^ octobre 1960.

2) Une autre malade :

— M^me^ D... Marie, 62 ans, entrée en avril 1960 pour état dépressif névrotique du type psychasténique, fut considérablement améliorée par le traitement et put sortir le 28 mai 1960.

3) La 6^e^ malade par contre, M^me^ A... Marie, 79 ans entrée le 17 février 1959 (5^e^ hospitalisation) est toujours présente dans nos services, sa dépression d'involution n'ayant pas réagi au traitement.

4) Enfin dans le lot de 6 malades témoins traités uniquement par l'imipramine, nous avons enregistré :

— 3 guérisons ;

— 2 améliorations nettes ;

— 1 échec.

Si nous résumons ces différents résultats sur un tableau :

Résultats	*Iproniazide*	*Iproniazide Imipramine*	*Imipramine*
Guérisons	3	4	3
Améliorations nettes		1	1
Améliorations légères	1		
Echec	2	1	1

nous nous apercevons que l'iproniazide mérite largement sa place parmi les médicaments anti-dépressifs puisque sur 12 malades, 7 ont été guéris, 2 améliorés et 3 seulement sont demeurés insensibles.

Le produit nous a paru surtout efficace dans les états psychasténiques avec insuffisance de la synthèse mentale ou du type hypocondriaque avec troubles coenesthéniques.

Il semble donc que l'imipramine, associée ou non aux neuroleptiques ou à la sismothérapie, demeure le médicament d'élection des états dépressifs majeurs ; il est par contre très concurrencé par l'iproniazine dans le traitement des dépressions mineures ou de moyenne intensité.

Notre expérience nous a permis de constater enfin que l'association de ces deux produits paraît particulièrement bénéfique puisque les meilleurs résultats furent obtenus grâce à cette association.

Notons à ce sujet que nous avons cru remarquer lors des cures de Tofranil*, une légère reprise des phénomènes dépressifs au moment du complet remplacement des injections d'imipramine par les dragées. Ce phénomène n'apparut pas dans l'association thérapeutique iproniazide-imipramine.

2° Chez les schizophrènes, choisis parmi un lot de catatoniques stuporeux, les résultats ont paru sans doute moins encourageants du point de vue clinique mais, par contre, ils ont confirmé nettement l'action stimulante du produit.

Nous avons également séparés les 12 malades en deux lots. Au premier nous avons donné de l'iproniazide, au second des placebos.

— Les résultats obtenus dans le premier groupe furent assez satisfaisants :

● Deux malades bénéficièrent du traitement :

— M^me^ B... Jeanne, 46 ans, 6 fois hospitalisée depuis 1947 pour schizophrénie, chez une débilité mentale, put sortir du service le 9 juillet grâce à des progrès constants apparus depuis l'instauration du traitement le 10 septembre 1959.

— M^lle^ B... Lucette, 2 fois hospitalisée depuis novembre 1949, également pour schizophrénie chez une débile mentale, catatonie, perte de toute initiative, a repris dans le service une activité certaine, accomplissant d'elle-même et souvent sans surveillance spéciale certains travaux de communauté.

● Par contre chez deux autres malades l'iproniazide confirma son activité mais d'une manière non bénéfique puisque :

— M^lle S... Gilberte, 27 ans, après avoir semblé bénéficier du traitement instauré le 2 mars, versa dans un état d'agitation et d'euphorie qui dut faire supprimer sur le champ l'iproniazide.

— M^lle G... Yvette, 31 ans, hébéphrène, extériorisa sous l'influence du produit instauré le 23 juin, des idées délirantes qui firent interrompre le médicament le 8 juillet.

● Deux autres schizophrènes :

— M^lle M... Louise, 48 ans, délirante paranoïde et M^lle H... Arlette, 26 ans, démente précoce, toutes deux particulièrement apragmatiques montrèrent une indifférence totale vis-à-vis du traitement.

— Dans le deuxième groupe de schizophrènes traités au Placebo nous avons constaté par contre :

● Une seule amélioration paradoxale chez M^lle B... Solange, 28 ans, qui, à la suite du traitement instauré s'ouvrit rapidement à la vie ambiante, reprit une certaine activité, et bénéficia de permissions qui confirmèrent dans sa famille ce retour à une vie plus normale.

● Une autre malade, M^lle C... Elise, 39 ans, hospitalisée depuis 1954 pour syndrome schizophrénique sur fond d'arriération mentale parut particulièrement énervée dès le début du traitement. Il est vrai que cette malade nous avait déjà habitué à ces crises d'agitation périodique.

● Chez les quatre derniers malades enfin :

— M. S... Alchito, 21 ans,

— M. B... Fernand, 58 ans,

— M^lle F... Marguerite, 53 ans,

— M^me A... Garcia, 47 ans,

schizophrènes particulièrement apragmatiques, le Placebo parut réellement inefficace.

Une contre épreuve distribuant de l'iproniazide à ces six malades traités jusqu'alors au Placebo permit de déclencher une reprise d'excitation chez M^lle B... et un accroissement de l'impulsivité déjà constatée chez M^lle C... ainsi qu'une certaine reprise de l'activité et du contact avec la vie ambiante chez M^lle G... et A...

Le tableau suivant résume cette expérimentation.

	1^er Lot	2^e Lot	
	Iproniazide	*Placebo*	*Iprom. Cte épreuve*
Amélior. sensible . .	2		
Amélior. légère . .		1	2
Reprise de l'agitation et des idées délirantes	2	1	2
Inefficacité	2	4	2

Il semble donc que l'efficacité intrinsèque du produit soit démontrée puisque 8 malades réagirent à son action. Mais dans la moitié des cas cette efficacité s'est avérée contraire au but poursuivi provoquant une recrudescence des idées délirantes de certains chroniques, ainsi que des troubles caractériels.

Ces troubles ont pu d'ailleurs être efficacement combattu par un ajustement de la posologie et une association aux neuroleptiques.

Malgré cela, il semble que les syndromes schizophréniques à forme agitée, anxieuse et caractérielle, ainsi que les formes paranoïdes ne soient pas justifia-

bles d'un traitement à l'iproniazide. Ce médicament semble réservé aux formes ou dominent les signes d'inhibition psychomotrice, chez les malades rétractés, autistiques, apragmatiques, indifférents. Chez ces derniers nous avons obtenu des résultats encourageants compte tenu qu'il s'agit de malades chroniques installés depuis des années à l'hôpital. Un meilleur contact, une plus grande reprise de l'activité favorable à la psychothérapie et à l'ergothérapie ainsi qu'un regain de goût pour les soins corporels, une meilleure acceptation des aliments ont été obtenus dans un nombre non négligeable de cas.

Signalons enfin que chez ces schizophrènes longtemps traités par les neuroleptiques, stabilisés mais demeurant passifs, l'iproniazide s'est avéré un très bon correcteur des neuroleptiques.

3° Chez les 5 éthyliques que nous avons soumis à l'expérimentation, les résultats ont tout d'abord confirmé les remarques que nous avions déjà tirées des essais sur les dépressifs et les psychotiques.

— M. G... Edouard, 33 ans, hospitalisé en 1958 pour retard intellectuel, appétence alcoolomaniaque et sujet à épisodes de dépressions, bénéficia d'une façon assez lente mais très progressive d'un traitement à l'iproniazide instauré le 13 juillet 1960. Beaucoup plus familier, plus sociable, il reprit peu à peu dans le service une certaine activité.

— M^lle^ D... Lucie, 49 ans, déséquilibrée mentale, avec appoint éthylique et M. R... Claude, 40 ans, alcoolique ayant sombré dans un état de psychose hallucinatoire chronique. L'iproniazide n'apporta chez ces malades qu'une recrudescence des troubles caractériels et une agitation telle qu'elle nous obligea à interrompre immédiatement le traitement.

Enfin, toujours chez les éthyliques, nous avons également expérimenté le produit comme adjuvant des cures de désintoxication chez :

— M. B... Denis, 50 ans ;

— M. E... Joseph, 47 ans.

Nous n'avons pas enregistré cette perte de tonus si symptomatique chez ces malades privés de leur stimulant habituel.

Un lot de 5 malades ne nous permet évidemment pas de tirer des conclusions affirmatives mais chez ces éthyliques, il semble que l'iproniazide se montre efficace en tant qu' « energizer » sur les troubles secondaires du type dépressif et névrotique symptomatique de l'éthylisme chronique ainsi que sur la baisse du tonus si dangereuse pour la volonté du malade qui accompagne la fin des cures de désintoxication.

Elle s'avérera néfaste au contraire et à l'opposé du but poursuivi dans les états d'hyperactivité mentale pathologique réveillant chez les délirants et les caractériels une excitation peu souhaitable.

4° L'iproniazide fut ensuite prescrite chez quatre malades oligophrènes pour qui nous recherchions une stimulation des processus d'idéation et d'attention ainsi qu'une reprise d'activité plus coordonnée.

Cette stipulation d'idéation n'apparut chez aucun de ces malades :

— M. S... Jean, 20 ans, hospitalisé le 7 février 1959 pour déséquilibre mental (Q1 = 0.65) traité à l'iproniazide depuis le 29 août.

— M^lle^ M... Thérèse, 33 ans, débile stuporeuse ;

— M^lle^ G..., 39 ans, impulsive et opposante ;

— M^me^ B... Jeanne, 60 ans, atteinte d'affaiblissement intellectuel global par lésions cérébrales d'origine vasculaire avec épisode d'agitation intermittente.

Toutes les trois traitées à l'iproniazide depuis le 15 avril.

Par contre, chez les deux dernières, M^lle G... et B..., nous avons pu noter une certaine reprise de l'activité.

Remarquons à ce sujet, que ces deux dernières malades présentaient toutes deux un caractère impulsif à l'opposé des deux premières plutôt enclin à la passivité

5° Enfin, nous avons tenté de faire bénéficier d'un traitement à l'iproniazide :

— M^me D... Reine, atteinte d'une psychose puerpérale, récidivante à l'occasion de chaque grossesse avec idées délirantes mystiques.

Le résultat fut très douteux et M^me D..., hospitalisée le 3 août, sortit le 8 octobre 1960 dans un état de guérison très précaire, sur la demande de sa famille.

Controles électroencéphalographiques

Les contrôles électroencéphalographiques effectués chez 8 dépressifs après 3 semaines de traitement ont montré chez 5 d'entre eux une augmentation nette de l'amplitude de l'électrogénèse, avec fréquence du rythme thêta. L'action stimulante du psychotonique semble donc prouvée ici d'une manière objective.

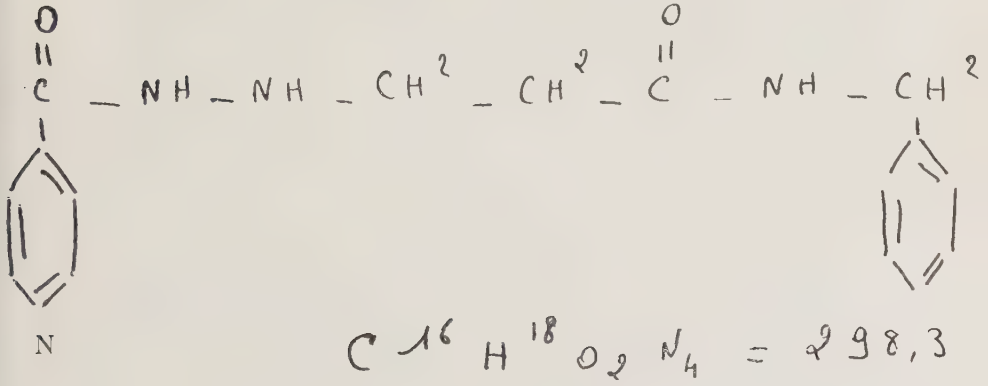
Les conclusions et remarques générales que nous avons tiré de cette expérimentation seront données ultérieurement après le compte rendu que nous allons faire sur l'essai du second inhibiteur de la mono-amine-oxydase, le Nialamide ou P. 1133.

Signalons, cependant, qu'au point de vue posologique, nous avons adopté le principe de la dose initiale élevée et diminuée ensuite de façon dégressive parallèlement aux résultats cliniques constatés,

La meilleure posologie d'attaque nous apparut devoir être la dose de 3 comprimés par jour. Signalons qu'avec cette méthode nous n'avons enregistré aucun trouble d'insuffisance hépatique malgré les vérifications mensuelles pratiquées. L'administration du traitement nous a semblé devoir être faite dans la première partie de la journée (dernière prise à 16 h.). Le soir l'association d'un neuroleptique nous a paru indispensable pour garantir au malade ses heures de sommeil.

LE NIALAMIDE OU P. 1133

Le P. 1133 est le (pyridinyl-1-phényl-8 dioxo, 1 6 triaza-2, 3, 7 octane)



$C_{16}H_{18}O_2N_4 = 298,3$

Poudre blanche micro-cristalline, légèrement amère, elle se montre très peu soluble dans l'eau (1,7 mg par ml) mais soluble dans une solution normale d'acide chlorhydrique.

Pharmacologie

1° *Action Enzymatique :*

Comme l'iproniazide, le P. 1133 est un inhibiteur de la M.A.O. et possèdera donc comme cette dernière :

1) Une action psychoénergétique et antidépressive.

2) Une action anticonvulsivante confirmée par l'inhibition des convulsions provoquées par l'E.C. chez la souris.

2° *Aux tests habituels de la Pharmacologie générale classique le produit* révèle peu de propriétés caractéristiques importantes :

a) Comportement général

Chez le rat :

— Test d'agressivité provoquée.

Trois lots de 10 rats mâles reçurent respectivement 5, 10 et 20 mg/kg de Nialamide (administration intrapéritonéale). Un lot témoin de 10 rats reçut le même volume de solvant que les animaux traités.

Dix-huit heures après l'administration, les animaux furent soumis au test d'agressivité provoquée ; le résultat obtenu fut entièrement négatif.

— Test de motricité spontanée.

Dix-huit heures après l'administration intrapéritonéale de 20 mg/kg de Nialamide chez 5 rats et d'un égal volume de solvant chez 5 autres rats, on n'a pu enregistrer aucune augmentation de la motilité.

— Chez le chien :

Après administration par voie orale de diverses doses uniques de Nialamide allant jusqu'à 100 mg/kg, on n'observa 24 heures plus tard que des signes modérés d'excitation chez les animaux soumis aux doses les plus élevées.

En résumé, on n'observa après traitement par le Nialamide que de très faibles effets ou même aucune action sur le comportement général de l'animal normal.

b) Action cardio-vasculaire :

Les travaux de KINKELSTEIN (Symposium International sur la Nialamide, novembre 1959) ont montré que l'administration intraveineuse de Nialamide à doses élevées allant jusqu'à 100 mg kg provoque chez le chien et chez le chat anesthésiés une baisse de la pression sanguine. L'amplitude et la durée dépendent de la dose administrée et de la vitesse d'administration. Pour la dose la plus élevée une diminution du rythme cardiaque est notée.

Cependant chez les chiens normaux, l'administration orale, 2 fois par jour, de 5 à 30 mg/kg, doses thérapeutiquement actives, pendant 50 jours, n'entraîne aucun changement de la pression sanguine ni du rythme cardiaque.

c) Action sur le rein :

Il n'y a aucune différence entre le débit urinaire, les excrétions de chlore, sodium, potassium, trouvé chez des rats soumis au Nialamide (5, 10, 20 mg par kg) et les animaux témoins.

d) Action sur la nutrition :

On a administré par voie orale à des rats du Nialamide à la dose de 6 et 30 mg/kg ou du chlorhydrate d'amphétamine racémique à la dose de 6 mg/kg.

Le Nialamide n'eut aucune influence sur la consommation ou nourriture des animaux soumis à ce produit, contrairement au chlorhydrate d'amphétamine racémique qui provoqua une diminution de 50 à 75 % de cette consommation pendant environ 5 heures.

3° *Toxicité :*

1) *Toxicité aiguë :*

	D.L. 50 voie orale	O.L. 50 voie intra-péritonéale
Rats	1.700 mg/kg	760 mg/kg
Souris . .	1.000 mg/kg	742 mg/kg.

Aux doses toxiques on observe une diminution de l'activité motrice et une dépression respiratoire.

2) *Toxicité subaiguë et chronique :*

Chez les singes, l'administration orale de 10, 25 et 50 mg de P. 1133 par kg et par jour ne produit aucun trouble pathologique : jusqu'à la dose de 60 mg/kg comprise, les chiens ne présentent aucun signe de toxicité hépatique, rénale, cardio-valculaire ou autre.

Avec des doses supérieures à 60 mg/kg, l'administration quotidienne répétée durant de longues périodes provoque très rapidement une lésion rénale avec augmentation de l'urée sanguine, chute de l'hémoglobine, atteinte rénale qui amène la mort des animaux.

Cependant, si on considère que les plus hautes doses quotidiennes administrées en clinique humaine correspondent à 1, à 2 mgr/kg de poids corporel, les troubles rénaux se produisant seulement pour des doses supérieure à 60 mg/kg, le coefficient de sécurité est encore excellent.

3) *Toxicité hépatique :*

Les nombreuses expérimentations effectuées jusqu'ici permettent de considérer cette dernière comme pratiquement nulle. Au Symposium de Lisbonne, tous les auteurs ont été unanimes à souligner cette absence de toxicité aussi bien sur le plan expérimental que sur celui de l'utilisation clinique.

Etudes cliniques

Les propriétés enzymatiques d'inhibition de la mono-amine-oxydase ont permis au Nialamide d'être utilisé à la fois en thérapeutique cardiologique et psychiatrique.

1° En cardiologie le Nialamide a été préconisé dans le traitement d'affections cardio-vasculaires douloureuses :

— Angor de toutes étiologies surtout ;

— Artérite des membres inférieurs

ou l'on a obtenu des améliorations symptomatiques (diminution de la douleur, de la fréquence des crises, du besoin de Trinitrine).

2° En psychiatrie, plusieurs milliers de malades ont été traités par le P. 1133 qui s'est montré un analeptique psychique peu toxique et susceptible de nombreuses applications.

— Etats dépressifs qui représentent la principale indication ;

— Syndromes schizophréniques du type catatonique ;

— Certains états démentiels ;

— Psycho névroses ;

— Certains troubles neurologiques.

Avant de critiquer les éléments de notre expérimentation personnelle et d'en tirer des conclusions, nous avons pensé qu'il serait intéressant de résumer les principales qualités thérapeutiques du Nialamide en se référant aux nombreux travaux qui ont été déjà effectués à son sujet.

Indications et résultats

1° L'état dépressif s'est révélé sans conteste comme la principale indication du P. 1133.

Tous les symptômes dépressifs peuvent faire l'objet d'un traitement par le Nialamide et en particulier :

— Mélancolie d'involution ;
— Dépression du post-partum ;
— Dépressions séniles ;
— et Cyclothymie au stade dépressif.

La plupart des travaux effectués sur ce produit ont été rapportés lors de deux grands congrès qui se sont tenus en juin 1959 à New-York et en novembre 1959 à Lisbonne.

a) Les rapports des auteurs ayant participé au Congrès de l'association pour la Recherche Psychiatrique tenue à New-York le 6 juin 1959 peuvent se résumer ainsi :

Le Nialamide a donné d'importantes améliorations dans de nombreux cas de dépressions par psychoses ou psychonévroses chez des malades hospitalisés. De plus ce produit s'est montré utile dans le traitement des dépressions nerveuses associées à certaines affections en médecine générale. L'action était surtout nette sur les symptômes subjectifs tels que l'anorexie, l'incapacité de prendre du repos, l'insomnie, les sensations d'inadaptation, le découragement, ainsi que sur la diminution d'activité et la fatigue.

Citons parmi les nombreux travaux rapportés :

1) Le rapport de M. Vaisberg, John Saunders, Alan Sanseigne, Nada Radinger, Carl Mac Gahée et Nathan Kline (Rockland Sate Hospital-Orangebourg, New-York), qui obtinrent une amélioration ou une guérison chez 26 des 28 malades traités en dehors de l'hôpital et chez 17 des 22 malades hospitalisés.

2) Les travaux de Richard Proctor (Wake Forest College, Wiston Sallem, N.C.) qui administra du P. 1133 à 50 malades déprimés ; 29 de ceux-ci furent améliorés.

3) L'expérimentation effectuée par Frank J. Ayd Jr, Emilio Bianco et Léonard Zullo (Franklin Square Hospital Baltimore) sur 100 malades ambulatoires ; après 8 semaines de traitement, 52 % des malades présentant des dépressions névrotiques et 51 % des malades souffrant de dépressions psychotiques étaient améliorés.

b) La plupart des auteurs qui participèrent au Symposium de Lisbonne ont également reconnu l'action anti-dépressive du Nialamide, mais les opinions ont divergé sur ses modalités.

Hacquart pense qu'il s'agit surtout d'un effet psychotonique et ne reconnaît pas au Nialamide un effet euphorisant. Pour Nistri, le Nialamide a un effet calmant et Anderson le considère comme un Psychoeuphorisant et un Psychoénergétique.

Parmi les nombreux travaux cliniques présentés à ce congrès, citons ceux de :

Hacquart et Balland qui portent sur 25 malades choisis uniquement sur l'existence d'une composante dépressive inhibitrice importante.

Ces auteurs ont obtenu 5 améliorations franches sur 6 états dépressifs réactionnels, un succès chez un déséquilibré psychique, une amélioration nette respectivement dans 3 cas de mélancolie chronique, de démence sénile et pré-sénile, l'amélioration d'un infantilisme affectif, une aggravation dans un cas de névrose d'angoisse, 2 échecs sur des syndromes délirants. Enfin, sur 11 psychoses schizophréniques, 6 améliorations portant surtout sur les formes athymhormiques et catatoniques.

R. Coirault, R. Jarret et S. Desclos, qui sur 30 malades présentent des états dépressifs divers ont obtenu après un traitement de 3 mois, 18 améliorations satisfaisantes, 6 résultats ayant dû être consolidés par la sismothérapie et enfin 6 résultats insuffisants.

c) Signalons enfin en France, les travaux de Gabriel Vidal, Blanche Vidal et Monique Rebeillard, qui sur 6 états dépressifs psychotiques, obtinrent deux guérisons, 4 améliorations instables et une amélioration très transitoire et sur 11 états dépressifs non psychotiques obtinrent 5 guérisons, 1 améliorations et 2 échecs.

J. Guillerm, P.-H. Davost, M^lle^ O. Grandmontagne et M. B. Prud'homme (Rennes) ont également étudié l'action du Nialamide sur 22 états dépressifs et ont obtenu 18 modifications favorables.

2° D'autre part, le Nialamide a été préconisé dans les traitements d'autres affections psychiatriques.

— Les syndromes schizophréniques du type anergique. Citons ici les travaux de Paul E. Feldman et Coll. (Topeka Sate Hospital, Kansas), qui notèrent sur 50 schizophrènes anergiques :

— Indifférents . .	11	améliorations	sur	20	malades
— Paranoïdes . .	4	»	»	7	»
— Hebephrènes .	1	»	»	4	»
— Catatoniques .	9	»	»	19	»

Les auteurs estiment que, étant donné la chronicité du groupe traité, il s'agit d'un résultat important.

— Certains états démentiels, en particulier les démences séniles du type artériopatique.

— Certains troubles neurologiques tels que :

- maladie de Parkinson ;
- sclérose multiple ;
- maladie de Little.

— Psycho-névroses à symptomatologie dépressive où l'on nota assez souvent une légère amélioration due à l'action énergétique du médicament mais, comme on pouvait s'y attendre, aucune modification des symptômes névrotiques.

Contre-indications

Certains auteurs, en utilisant des posologies élevées (plus de 300 mg par jour) ont constaté des épisodes d'excitation psychomotrice et parfois une augmentation de la réactivité dans les syndromes délirants. Il semble donc que le Nialamide doive être contre-indiqué dans tous les états d'hyperactivité mentale pathologique (manie, anxiété, états délirants aigus).

Posologie

Le Nialamide est présenté sous forme de comprimés blancs sécables de 25 à 100 mg.

1° La posologie varie suivant les auteurs. Certains auteurs préconisent un début prudent (75 mg par jour) suivi d'une posologie progressive pouvant atteindre 300 à 400 mg.

D'autres préfèrent un traitement d'attaque à dose forte suivi d'une posologie dégressive.

Durée d'action :

La réponse thérapeutique n'apparaît le plus souvent que 10 à 14 jours après le début du traitement dans les états dépressifs, beaucoup plus longtemps après dans les syndromes schizophréniques.

Réciproquement, quelques semaines après l'arrêt du traitement, on peut observer les effets du Nialamide.

Effets secondaires :

Le Nialamide se montre particulièrement dénué d'effets secondaires importants (Léonard Zullo).

1. — Aux doses inférieures à 200 mg, on n'observe le plus souvent que des troubles légers facilement éliminés par une diminution de la dose (sécheresse de la bouche, constipation, douleurs épigastriques, sudations, vertiges, œdèmes, troubles visuels chez 1 à 4 % des malades et céphalées chez 10 % (Franck J. Ayd Jr., E. Bianco et L. Zullo, Franklin Square Hospital Baltimore).

2. — De rares phénomènes d'hypotention ont été observés avec de fortes doses.

3) Enfin et surtout, l'accord de tous les auteurs semble réalisé sur la très faible toxicité hépatique du produit.

Barry Bloom et Richard Wagner ont signalé à ce sujet que le Nialamide est excrété sans changement et que l'urine des malades ne possède que quelques traces d'acide isonicotinique. L'absence de quantité appréciable d'Hydrazine libre pourrait expliquer cette très faible toxicité hépatique du produit.

— Associations thérapeutiques :

Le Nialamide a pu être associé avec les différents traitements psychiatriques : cures de neuroleptiques ou de tranquillisants, cures de Sakel et, en particulier, sismothérapie.

Hacquart précise que le Nialamide permet de réduire le nombre de séances d'électrochocs et Nistri pense qu'il potientialise l'effet des Neuroleptiques.

Parmi les combinaisons thérapeutiques les plus favorables, Gabriel et Blanche Vidal, Monique Rebeillard, signalent celle associant Nialamide et Meproba-

mate qui donne d'excellents résultats en raison de la faible action du P. 1133 sur l'anxiété qui réagit, comme on le sait, remarquablement à l'utilisation du Meprobamate.

Nous pouvons donc conclure avec Franck J. Ayd Jr et E. Bianco et Léonard Zullo (Franklin Square Hospital Baltimore) que le Nialamide est un produit thérapeutiquement actif et parce que bien toléré par des malades d'âges divers et ne semblent pas provoquer d'hypotension ortostatique, très sûr dans le traitement des malades ambulatoires traités par des médecins de médecine générale.

Résultats obtenus

au cours de nos essais personnels

Notre expérimentation a été conduite en 2 temps.

- Chez 20 malades, nous avons d'abord essayé de mettre en évidence les propriétés stimulantes intrinsèques du Nialamide sans nous occuper des résultats thérapeutiques.

- Une seconde expérimentation fut ensuite entreprise dans un but thérapeutique chez 41 malades.

Le premier groupe de 20 malades, choisis entièrement parmi des cas chroniques, fut divisé en 2 lots égaux. Les 10 premiers reçurent du Nialamide, les 10 autres du Placebo.

1) Sur les 10 malades ayant reçu le produit lui-même, 8 réagirent. L'effet obtenu consista essentiellement en une excitation psycho-motrice avec hyperactivité, logorrhée, réveil des troubles caractériels et des idées délirantes.

Les 2 autres demeurèrent indifférents.

2) Sur les 10 malades qui reçurent du Placebo par contre, un seul réagit dans un sens hypomaniaque et les 9 autres demeurèrent indifférents.

Une contre-épreuve au cours de laquelle nous remplaçâmes le Placebo par des comprimés de Nialamide confirma les résultats précédents. 7 parmi les 9 malades qui étaient demeurés indifférents réagirent à leur tour par une excitation psycho-motrice.

Signalons de plus, dans le cadre de cette expérience, que des vérifications électro-encéphalographiques furent effectuées sur 6 malades qui présentaient auparavant une faiblesse très nette de l'électrogénèse. Une activation de cette dernière avec augmentation de l'amplitude fut constatée après le traitement chez 3 de ces malades.

Il ressort donc de ces essais que l'activité du Nialamide ne semble pas pouvoir être niée. Chez ces malades chroniques du moins, cette action est caractérisée par une hyperactivité mentale générale englobant à la fois les processus physiologiques et pathologiques. Parfois même cette action se complète d'une hyperactivité motrice réalisant ainsi un tableau d'hypomanie. Le Nialamide semble donc réellement mériter le nom de stimulant psychique, notre appréciation étant, nous allons le voir, confirmée par les résultats de notre seconde expérimentation.

2° Cette seconde expérimentation fut en effet entreprise dans un but thérapeutique.

Nous avons étudié l'action du Nialamide chez 41 malades hospitalisés que nous pouvons classer en trois rubriques :

— Etats dépressifs ..... 18 cas
— *Syndromes schizophréniques* ..... 18 cas
— Démences et débilités ..... 5 cas

Chez les 18 malades déprimés choisis, sans délimitation nosographique, nous avons obtenu :

a) 5 guérisons.

Chez :

— M^me^ B... Adrienne, 43 ans, hospitalisée le 10 mai 1960 pour syndrome psychasténique, riche en préoccupations cœnestopathiques qui sortit guérie le 21 mai 1960 après un traitement associant 300 mg de Nialamide et 150 mg de chlorpromazine par jour.

— M^me^ D... Marthe, 37 ans, hospitalisée le 14 août 1960 pour une dépression du type psychasthénique qui put sortir guérie le 1^er^ octobre 1960 à la suite d'un traitement comportant 200 mg de Nialamide quotidien.

— M. F... Paul, 40 ans, éthylique déprimé, qui reçut 300 mg de Nialamide par jour du 29 septembre au 13 octobre 1960.

— M^lle^ V... Anne-Marie, 60 ans, dont le léger syndrome dépressif du type cœnestopathique céda rapidement au traitement psychotonique (300 mg de Nialamide quotidiennement du 2 au 19 mai 1960).

— M^lle^ C... Amélie, 59 ans, maniaque dépressive en phase de dépression qui fut traitée au Nialamide (300 mg puis 200 mg par jour) durant toute son hospitalisation (20 septembre 1960 au 14 octobre 1960).

b) 4 améliorations particulièrement satisfaisantes,

Chez :

— M^me^ R... Henriette, 51 ans, qui présentait, le 14-10-60, un état névrotique du type hypocondriaque qui réagit très bien à une dose quotidienne de 400 mg de Nialamide, ce qui permit la sortie de la malade le 29 octobre 1960,

— Mme R... Eugénie, 70 ans, hospitalisée le 18 juillet 1960 pour une psychose maniaque dépressive à tendance obsessionnelle, qui ne fut guère améliorée par une cure d'imipramine associée à quelques séances de sismothérapie et aux neuroleptiques. La cure de Nialamide, par contre, instaurée le 9 août 1960 à doses décroissantes (300 à 100 mg) amena en trois semaines une guérison actuellement stable.

— M. C... Louis, 55 ans, mélancolique, anxieux, à tendance suicidaire, qui réagit très favorablement à la cure de Nialamide (300 mg pro die du 3 septembre au 1er octobre 60).

— M. M... Alfred, 37 ans, déprimé du type hypocondriaque. Les diverses thérapeutiques préconisées tour à tour chez ce malade depuis le 20 mars 1954 (Neuroleptiques, Insulino-thérapie, Sismothérapie) n'avaient donné que des résultats décevants et transitoires. Par contre, le Nialamide apporta des résultats particulièrement encourageants. 100 mg chaque matin depuis le 12 septembre, firent retrouver rapidement à ce malade la plus grande partie de son élan vital et la disparition de ses plaintes hypocondriaques.

c) 4 améliorations, chez :

— Mme B... Nathalie, dépressive à état général très précaire. 100 mg de Nialamide pro die suffirent à améliorer conjointement l'état thymique et physique de cette malade qui, entrée le 13-9-60, put sortir du service le 29-10-1960.

— Mme G... Marie, 57 ans, maniaque dépressive hospitalisée pour la 9e fois le 2 septembre 1960. 200 mg de Nialamide tous les matins améliorèrent l'état de cette malade qui put quitter le service le 12 novembre 1960.

— M. Z... Giovanni, entré le 14-9-60 pour léger état dépressif chez un éthylique chronique, sortit bien équilibré le 18-10-60 après un traitement quotidien de 200 mg de Nialamide.

— M. L... Louis, 58 ans, hospitalisé le 9 juin 1960 pour syndrome psychasthénique chez un alcoolique chronique qui s'améliora rapidement grâce à une cure de Nialamide à dose décroissante (200 mg à 50 mg).

d) 5 échecs enfin, chez :

— M^lle L... Maria, 67 ans, atteinte de dépression symptomatique d'un état délirant chronique.

— M^me A... Louise Marie, 79 ans, atteinte de dépression sénile.

— M^lle S... Fernande, 37 ans, maniaque dépressive, hospitalisée depuis le 14-12-1958.

— M^lle S... Yvette, 27 ans, hospitalisée du 25 avril au 9 juillet pour une psychose puerpérale qui ne céda qu'à l'association insulino-sismothérapie.

— M. M... Pierre, 23 ans, qui présentait le jour de son hospitalisation, le 20 septembre 1960, un état dépressif du type hypocondriaque symptomatique d'un état schizoïde.

2° Nous avons également utilisé le Nialamide chez 18 malades présentant un Syndrome Schizophrénique, pour la plupart choisis en raison de leur aspect atymhormique prévalent ayant abouti progressivement à ce que Henri Ey a désigné sous le nom de « Déficit autistique ».

Ce groupe de malade fut divisé en deux lots égaux, 9 malades furent traités au Nialamide, les 9 autres reçurent d'abord des comprimés de Placebo qui furent ensuite remplacés par des comprimés de Nialamide au

cours d'une contre-épreuve. Le P. 1133 était d'abord associé au traitement précédant qui était ensuite supprimé.

1° Dans le lot de malades traités au Nialamide, nous avons enregistré :

a) 2 améliorations particulièrement intéressantes chez :

— M^lle^ Arlette H..., 26 ans, démente précoce, hospitalisée depuis le 17 octobre 1955. Tous les traitements préconisés jusqu'alors à cette jeune malade (cure de Sakel particulièrement longues et nombreuses, sismothérapie et électronarcose, cures de sommeil...) n'avaient apporté que des résultats très décevants. Le Nialamide instauré le 2 septembre 1960 apporta, par contre, des résultats aussi spectaculaires qu'inespérés chez une telle malade. M^lle^ H... a repris, dans le service, une certaine activité, s'intéresse de nouveau au monde qui l'entoure et aux distractions proposées, bénéficie de permissions au cours desquelles les progrès réalisés apparaissent chaque fois plus bénéfiques.

— M. B... Pierre, 24 ans, dément précoce, pyromane, apragmatique, présente sous l'influence du traitement, un réveil d'intérêt pour la vie ambiante, jointe à une certaine euphorie et une reprise très nette de l'activité.

b) 5 autres malades, par contre, présentèrent une aggravation apparente de leur état :

— M^lle^ B... Solange, 29 ans, démente précoce, légèrement catatonique chez qui le médicament réveilla une impulsivité subintrante qui s'aggrava encore après la suppression des neuroleptiques.

— M^me^ B... Célestine, 43 ans, hospitalisée depuis le 2 février 1957, manifesta dès le début du traitement,

le 4 septembre 1959, des signes d'hostilité (bouderie, mutisme) qui, malgré l'adjonction de neuroleptiques, se transformèrent en troubles caractériels (aggressivité, bris de meubles), qui nous obligèrent à interrompre le traitement le 7 décembre 1959.

— M^lle G... Yvette, 32 ans, schizophrène, très maniérée, stabilisée par les neuroleptiques. L'effet du Psychotonique instauré le 29 novembre 60 se manifesta immédiatement par un état d'excitation du type hypocondriaque, avec agitation, insomnie, aggravation du maniérisme, érotomanie. L'arrêt des neuroleptiques provoqua une aggravation de ces troubles avec attitude catatonique spectaculaire qui nécessita une reprise urgente du traitement neuroleptique.

— M^lle S... Gilberte, 29 ans, démente précoce apragmatique, manifesta, sous l'influence du produit, une certaine hostilité et un maniérisme qui s'accentuèrent à la suppression des neuroleptiques.

— M. M..., 26 ans, dément précoce amélioré, par les neuroleptiques, présenta un état léger d'excitation avec maniérisme discret, état qui s'aggrava et aboutit à l'impulsivité et l'incohérence caractérisée après arrêt des neuroleptiques.

c) Enfin, chez les deux derniers malades :

— M. R... Claude, 41 ans, délirant chronique éthylique et M. M... René, 36 ans, atteint de délire chronique à thème de persécution, le P. 1133 ne se signala par aucun résultat clinique.

2° Les 9 malades du deuxième lot ne reçurent d'abord que des comprimés de Placebo. Les résultats obtenus peuvent être schématisés comme suit :

1. - Une amélioration paradoxale chez M[lle] O... Simone, 30 ans, démente précoce, amélioration qui consista essentiellement en disparition des troubles caractériels, apparition d'une légère euphorie et reprise d'un certain élan vital.

2. - Une aggravation de l'état délirant chez M. S... Alcbide. 22 ans.

3. - Enfin, une absence totale de réaction chez 7 malades comme on s'y attendait.

La contre-épreuve au cours de laquelle les comprimés de placebo furent remplacés par des comprimés de Nialamide confirma l'efficacité du produit.

L'amélioration, auparavant discutable, constatée chez M[lle] O... fut alors des plus nette. Cette malade, auparavant très indifférente, bénéficie actuellement de permissions au cours desquelles des progrès spectaculaires sont constatés.

L'état délirant de M. S... s'aggrava à un degré tel que le traitement dut être interrompu.

Enfin un état d'excitation et d'agressivité fit son apparition chez 4 malades parmi les 7 qui étaient demeurés insensibles, comme prévu au Placebo.

Citons ici le cas de M. L... Jacques, 27 ans, schizophrène de type paranoïde, apragmatique, hostile, qui, sous l'influence du P. 1133, présenta un état hypomaniaque avec exubérance, activité débordante.

Il semble donc que dans les syndromes schizophréniques, le Nialamide présente une action positive réelle sur les processus d'inhibition, l'apathie, le désintérêt. Il paraît donc posséder un effet psychotonique certain dans le cadre de notre expérience.

Cette action s'avéra bénéfique, tout d'abord en permettant le déblocage de certains catatoniques. Même si le pourcentage d'amélioration paraît faible, comparé à celui obtenu dans les états dépressifs, les quelques résultats obtenus seront appréciés à leur juste valeur par ceux qui connaissent cette catégorie de malade.

Le Nialamide peut permettre également l'extériorisation des idées délirantes chez un malade réticent. Ici son action paraît très proche de celle des amphétamines.

Enfin, si l'importance des effets secondaires nous a obligé parfois à interrompre le traitement, chez la plupart des malades nous sommes parvenu à obtenir, grâce à l'adjonction de neuroleptiques, un état d'équilibre très bénéfique. Le Nialamide semble donc présenter un intérêt des plus appréciables comme correcteur des troubles apportés par les neuroleptiques.

3° Enfin, nous avons cherché une stimulation de l'idéation chez 5 malades débiles ou déments chroniques. Nous avons enregistré ici :

Deux aggravations avec apparition d'un état d'excitation et d'agressivité, chez :

— M^lle V... Renée, 19 ans, hospitalisée pour la 3^e fois depuis 1953, qui présentait jusqu'alors un caractère doux et facile.

— M. D... Jean-Marie, 49 ans, hospitalisé depuis 1938, débile déséquilibré dont la quérulence et l'impulsivité agressive s'intensifièrent sous l'influence du traitement.

Par contre, trois malades, M... Marcel, 71 ans ; P... Virginie, 81 ans ; L... Marc, 45 ans, atteints d'affaiblissement intellectuel artériopathique et alcoolique, demeurèrent, comme il fallait s'y attendre, insensibles à l'action du psychotonique.

4° Ce lot de malades traité au Nialamide, comportait un pourcentage assez élevé d'éthyliques chez qui l'action du psychotonique nous a paru particulièrement intéressante à étudier.

Nous avions partagé les malades en trois groupes selon qu'ils présentaient :

— 1, psychose cyclique ;

— 2, une psychose chronique ;

— 3, une imprégnation profonde nécessitant une cure de désintoxication.

Le traitement s'avéra particulièrement bénéfique sur les sujets du premier groupe, améliorant d'une façon spectaculaire les symptômes névrotiques et ceux de la série psychasténique si fréquents dans cette catégorie de malades.

Par contre, chez les chroniques, le produit s'avéra décevant sur les états d'arriération mentale provoqués par le toxique.

Son action apparut même indésirable chez les éthyliques sthéniques, caractériels ou délirants dont les symptômes s'aggravèrent la plupart du temps.

Chez les malades soumis à une cure de désintoxication, les mêmes constatations peuvent être retenues. Chez les déprimés présentant une faiblesse de caractère accusée, le P.1133 apporta une aide appréciable sous forme d'un renforcement de la volonté, d'une reprise de l'élan vital et d'une efficience accrue devant les difficultés.

Par contre, le médicament semble devoir être évité chez les éthyliques caractériels, délirants et même arriérés mentaux.

Posologie

La meilleure méthode du traitement nous a paru devoir être celle constituée par une dose d'attaque faite de 300 à 400 mg suivie d'une posologie dégressive et d'un traitement d'entretien assez long (au moins 2 semaines après la guérison).

Au cours de nos expériences, nous n'avons relevé aucun phénomène d'intolérance. Les fonctions hépatiques et rénales n'ont jamais été perturbées.

Il ne fut observé, malgré des doses parfois élevées (400 à 500 mg), aucun effet secondaire vraiment important en dehors des phénomènes d'excitation déjà soulignés, phénomènes facilement combattus par l'adjonction de neuroleptiques.

CONCLUSION RETIREE DE L'EMPLOI DES INHIBITEURS DE LA MONO - AMINE - OXYDASE

Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase que nous avons utilisés, l'Iproniazide et le Nialamide, nous ont semblé présenter une action psychotonique indéniable.

Cette action s'est avérée particulièrement bénéfique dans les traitements des états dépressifs.

Tous les états de dépressions mentales; paraissent sensibles à l'action de ces médicaments :

— Etats dépressifs d'involution sénile, syndromes mélancoliques, phase dépressive symptomatique des affections mentales diverses ; mais l'indication la plus favorable nous semble être représentée par les réactions du type psychasthénique ou psycho-névrotique.

Si cette action anti-dépressive est suffisamment manifeste pour ne pas y insister, ses modalités d'action, par contre, ne semblent pas encore bien définies. Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase ne nous semblent pas posséder un pouvoir euphorisant. Nous n'avons jamais enregistré chez aucun de nos malades, une inversion de la thymie, ces produits semblent plutôt agir par un effet psychoénergétique au niveau des systèmes neuroniques centraux apporté par l'augmentation des taux de sérotonine, adrénaline et noradrénaline. Ils représentent surtout des activateurs de la « hormé », la répercussion sur la thymie n'étant que secondaire à l'activation du dynamisme foncier.

En dehors des états dépressifs, nous avons utilisé ces médicaments avec des résultats satisfaisants dans :

— Les syndromes schizophréniques au cours desquels nous avons pu, soit améliorer la composante dépressive avec réveil de l'activité, de l'intérêt, regain d'adaptabilité à l'entourage, soit lever l'inhibition psychomotrice et permettre ainsi au malade de bénéficier d'autres thérapeutiques, soit enfin apporter une correction aux troubles provoqués par les neuroleptiques et établir ainsi chez certains malades, un état d'équilibre très encourageant et satisfaisant ; le seul regret que nous formulerons ici sera pour déplorer que le pourcentage de ces améliorations ne soit pas plus élevé.

— Certaines démences ou débilité, choisies chez des malades jeunes que nous avons pu voir émerger de leur état d'apathie et se montrer plus présents. Contrairement à l'opinion de certains auteurs, les démences du type sénile ne nous paraissent pas devoir bénéficier de ce traitement.

— Certaines cures de désintoxication au cours desquelles le renforcement de la volonté et de l'élan vital semble particulièrement bénéfique chez certains malades doués d'un caractère assez peu sthénique.

Les contre-indications nous paraissent être représentées par les états d'excitation psychomotrice, chez les anxieux, les caractériels, les délirants.

Une dose d'attaque assez forte suivie d'une posologie dégressive nous parut préférable à la méthode contraire prudente d'emblée. Ces inhibiteurs de la monoamine-oxydase ont pu être employés en association avec les tranquillisants, les barbituriques, les vitamines, etc.... les associations les plus bénéfiques nous paraissant devoir être faites dans les états dépressifs avec l'imipramine (les résultats obtenus grâce à cette méthode étant particulièrement spectaculaires) et la sismothérapie dont le nombre de séances put être très diminué grâce à l'appoint

du psychotonique et dans les psychoses chroniques avec les neuroleptiques, l'association de leur effet contraire nous ayant paru particulièrement bénéfique pour l'équilibre de certains de nos malades.

Malgré les doses parfois élevées, ces deux produits ont été particulièrement bien supportés par nos malades. Aucune atteinte hépatique ni rénale n'ont pu être décelée malgré les nombreuses vérifications pratiquées. La tension artérielle n'a pas paru particulièrement intéressée par l'action du médicament (chez 3 malades traités à l'Iproniazide et 2 par le Nialamide, nous avons noté une légère baisse de la tension qui n'ont jamais dépassé 2 cm de mercure). Les troubles secondaires, tels que nervosité, insomnie, céphalées et sueurs ont pu être immédiatement éliminés, soit par un ajustement de la posologie, soit par une association aux tranquillisants.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les trois produits dont nous venons d'étudier l'action semblent donc réellement mériter le nom de « Psychotonique » puisqu'ils possèdent les trois propriétés que nous sommes en droit d'exiger de tels corps (stimulation du rendement intellectuel et de la « hormé », normalisation de la thymie) et qu'ils ne présentent pas, de plus, les réactions secondaires gênantes des produits stimulants qui les ont précédés.

Nous ne reviendrons pas sur leurs indications et contre-indications. Nous les avons envisagé en détail pour chacun d'eux. En dehors de leur efficacité reconnue par tous les auteurs sur les états dépressifs qui représentent l'indication principale de ces produits, signalons l'importance de leur action correctrice sur les troubles secondaires provoqués par les neuro-leptiques. Cette propriété a rendu en particulier, toute leur valeur, chez certains malades, aux méthodes de psychothérapie et d'ergothérapie. Contentons-nous, en guise de conclusion, de souligner les espérances que semble promettre l'apparition de ces médicaments stimulants aussi bien dans le domaine de la Médecine générale que dans celui de la Psychiatrie.

En Médecine générale, nous pensons que les produits psycho-énergétiques seront bientôt d'un usage courant dans le traitement des divers syndromes dans lesquels la

douleur et l'anxiété entraînent une dépression psychique (tuberculose, amputation, paralysie) ainsi et surtout même que dans le traitement des innombrables petits anxieux, cœnestopathes et hypocondriaques qui encombrent toute clientèle privée.

En psychiatrie, l'apparition des psychotoniques permettra sans doute dans un bref avenir l'utilisation d'une thérapeutique beaucoup plus complète et beaucoup plus souple puisque nous pourrons à la fois assoupir grâce aux neuroleptiques et tranquillisants, les processus mentaux en hyperactivité pathologique et réveiller ou renforcer, grâce aux psychotoniques, ceux qui ont été inhibés.

Vu : *Le Président de thèse,*

RISER

Vu : *Le Doyen,*

LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 7 février 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

R. P. 8228

Courvoisier (S.). — Etude des propriétés stimulantes centrales de l'acétoxy-1 phényl-1 (pipéridyl-2')-1 méthane, thréo-lévogyre (8228 R.P.). *Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française*, LVII[e] session (Tours, 8-13 juin 1959), in *Annales Médico-Psychologiques*, 1959, vol. 2, n° 2, p. 345.

Sivadon (P.), Chanoit (P.) et Azoulay. — Premiers résultats cliniques de l'emploi d'un nouveau psychotonique, le 8228 R.P. *Société Médico-Psychologique*, séance du 13 juillet 1959, in *Ann. Méd. Psych.*, 1959, 2, 3, p. 536-541.

Beaujard (M.) et Revol (E.). — Essais cliniques sur l'activité du 8228 R.P. (phacétopérane) chez l'enfant oligophrène. *Pédiatrie*, t. 15, n° 3, 1960.

Follin (S.), Chanoit (P.) et Huchon (J.). — L'emploi d'un nouveau psychotonique : le 8228 R.P. (bilan effectué après deux ans d'essais). *Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française*, LVIII[e] session. Lille, 27 juin - 2 juillet 1960.

Oulès (J.) et Labai (C.). — Indications et emploi d'un nouveau psychotonique, le 8228 R.P. *Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française*, LVIII[e] session, Lille, 27 juin - 2 juillet 1960.

Guyotat (J.), Beaujard (M.) et Guillaumin (J.). — Evaluation psychométrique des effets d'un psychotonique (8228 R.P.). Considérations méthodologiques. *Communication au Collège Neuro-psychopharmacologique*, Bâle, 4-7 juillet 1960.

Sivadon (P.), Sallinger (R.) et Quidu (M[lle] M.). — Résultats cliniques de l'emploi en psychiatrie d'un nouveau psychotonique, le 8228 R.P. (à propos des 134 premières observations). *Communications au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française*, LVII[e] section, Lille, 27 juin - 2 juillet 1960.

IPRONIAZIDE

Beluffi (M.). — Observations cliniques préliminaires sur l'emploi de la Isopropil-Isonicotinil-hydrazide (Marsilid « Roche ») dans le traitement des psychoses et psychopathies distimiques essentielles et symptomatiques. *Communication au Congrès des psychiatres et neurologues français*. Strasbourg, 21-26 juillet 1958.

Boittelle (G.), Boittelle-Lentulo (C.), Delteil, Dubois. — Premiers résultats du traitement des états dépressifs par l'Iproniazide. *Annales Médico-psychologiques*, T. I, n° 1, p. 132-138 (janvier 1959).

Breitner (C.). — Marsilid in catatonic Schizophrenia, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 114, n° 10 (avril 1958).

Crane (G.-E.). — Iproniazid (Marsilid) Phosphate : a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psych. Res. Rep. Amer. Psych. Assoc.*, vol. 8, p. 142-152 (1957).

Dally (P.-J.). — Indications for use of Iproniazid in psychiatric pratice. *British Medical Journal*, p. 1338-1339 (7 juin 1958).

Delay (J.), Deniker (P.), Buisson (J.-F.), Haim (A.). Le traitement des états dépressifs par les dérivés de l'acide isonicotinique : isoniazide et iproniazide. *Annales Médico-psychologiues*, T. I, n° 1, p. 125-132 (janvier 1959).

De Verteuil (R.-L.), Lehmann (H.-E.). — Therapeutic trial of Iproniazid (Marsilid) in depressed and apathic patients. *Canad. M.A.J.*, vol. 78, p. 131-133 (15 janvier 1958).

Garrone (G.) et Dick (P.). — Une thérapeutique pharmacologique nouvelle des états dépressifs. *Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales*, vol. 15, fasc. 4-5, p. 308-321 (1959).

Guyotat, Marin, Bertherat, Roullet. — L'Iproniazide en thérapeutique psychiatrique. *Communication à la Soc. de N. P. méd. soc. de la région lyonnaise* (mars 1959).

Guyotat, Marin, Bonhome. — L'Iproniazide dans les psychoses chroniques traitées par les neuroleptiques. *Communication à la Société de N. P. méd. soc. de la région lyonnaise* (nov. 1959).

Fouks, Mathis, Laine, Pagot, Ferrant. — Note sur l'utilisation de l'Iproniazide en psychiatrie. *Communication à la Société Moreau de Tours* (Juin 1959).

Insua (J.-A.), Bérard (E.). — L'Iproniazide en thérapeutique psychiatrique. *La Presse Médicale*, vol. 67, n° 37, p. 1458-1459 (1er août 1959).

Lauer (J.-W.). — Biochemical and clinical changes resulting from administration of Marsilid and Tryptophan to schizophrenic patients. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology and Quaterly Review of Psychiatry and Neurology*, vol. 19, n° 2, p. 110-113 (avril-juin 1958).

Loomer (H.-P.), Saunders (J.-C.), Kline (N.-S.). — L'Iproniazide, un inhibiteur de l'amine-oxydase comme exemple « d'énergisant psychique ». *Communication faite au Regional Meeting of the American Psychiatric Association*. Syracuse, 6 avril 1957.

Maurer (H.). — Therapeutische Erfabrungen mit Iproniazid (Marsilid « Rochd ») an einem psychiatrischen Krankengut. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, vol. 88, n° 25, p. 617-622 (21 juin 1958).

Pletscher (A.). — Beeinflussung des 5-Hydroxytryptaminstoffwechsels in Gehirn durch Isonikotinsäurehydrazide. *Experientia*, vol. 12, n° 12, p. 479-480 (1956).

Riser (R.), Turnin (J.), Gayral (L.), Carrié (J.), Mlle Stern, Bacciochi (M.). — Traitement des états mélancoliques par les nouvelles chimiothérapies : Lévomépromazine, Imipramine, Iproniazide, Réserpine, Néprol. *Toulouse Médical*, n° 9, p. 645-654 (octobre 1959).

Robie (T.-R.). — Marsilid and electroconvulsive shock therapy. *Journal of Clinical and Experimental Psycho-pathology and Quaterly Review of Psychiatry and Neurology*, vol. 19, n° 2, p. 90-97 (avril-juin, 1958).

Robie (T.-R.). — Iproniazid Chemotherapy in Melancholia. *The American Journal of Psychiatry*, vol. 115, n° 5, p. 402-409 (novembre 1958).

Sandler (S.-A.). — Iproniazid : An Effective Treatment for Depressions. *The Journal of the Medical Society of New-Jersey*, vol. 55, p. 265 (juin 1958).

Saunders (J.-C.), Radinger (N.), Rochlin (D.), Kline (N.-S.). — Treatment of depressed and regressed patients with Iproniazid and Reserpine. *Diseases of the Nervous System*, vol. 20, n° 1, p. 1-8 (janvier 1959).

Settel (E.). — Marsilid for the elderly. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology and Quaterly Review of Psychiatry and Neurology*, vol. 19, n° 2, p. 98-104 (avril-juin, 1958).

Tauber (C.-G.). — Marsilid in der Behandlung depressiver Zustände. *Praxis*, vol. 48, n° 20, p. 489-94 (1959).

Voelkel (A.). — Die Behandlung psychomotorischer Hemmungzustände mit dem Aminoxydasehemmer Marsilid. *Klin. Wschr.*, vol. 37, n° 2, p. 101-103 (1959).

Zeller (E.-A.), Barsky (J.). — In vivo inhibition of liver and brain. Monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. med.*, vol. 81, p. 459-461 (1952).

Zeller (E.-A.). — Biochemical and Clinical changes resulting from administration of Marsilid and Tryptophan to schizophrenic patients. *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology and Quaterly Review of Psychiatry and Neurology*, vol. 19, n° 2, p. 106-109 (avril-juin 1958).

Solignac (H.). — L'iproniazide inhibiteur de la monoamine oxydase. Son emploi en psychiatrie et en cardiologie. H. Solignac. *Revue du Praticien*, 1er mars 1960.

Gayral (Louis) et Turnin (Jean). — Notes sur l'activité de quelques hydrazides inhibitrices de la Mono amine oxydase sur l'électro-encéphalogramme de l'homme.

NIALAMIDE

Alanen (Y.-O.) et Toivakka (E.). — Nialamide in Cases of Depression and Allied States. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123. Supp. nov. 173.

Ayd (F.-J.) et Coll. — *Treatment of Depressive States* in Ambulatory Patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, N° 8, Pt 2. Supp., 34.

Ayd (F.-J.), Jr. — The Treatment of Everyday Depressive Patients with Nialamide. *Clin. Med.*, 1959, 6, 1369.

Beresfort Davies (E.-A.). — Pilot Study of Nialamide at Cambridge. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123. Supp. nov., 163.

Cardenas Torre (R.). — La Nialamida en el Tratamiento de la Depresion Mental. *Medicina*, 10 avril 1960, 40.

Coirault (R.), Jarret (R.) et Desclos (S.). — L'action de la Nialamide sur les états dépressifs, considérations biologiques. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, supp. nov. 181.

Davies (T.-S.). — A Clinical Evaluation of Nialamide, a Monoamine Oxidase Inhibitor, in Psychiatry *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, supp. nov. 274.

Feliman (P.-E.). — Treatment of Anergic Schizophrenia with Nialamide. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, N° 8, Pt. 2, Supp. 41.

Floris (V.) et Coll. — La nostra esperienza con la Nialamide nella terapia depressiva. *Minerva Med.*, 1959, 50, 4457.

Freyhan (F.-A.). — The Modern Treatment of Depressive Disorders. *Amer. J. Psychiat.*, 1960, 116, 1057.

Funderburk et Drakontides. — Effects of Nialamide on the EEG. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 278.

Gagliardi (F.-A.). — Clinical Results with Nialamide (Niamid) en Chronic Refractory Mental Depressions. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 116, 552.

Gattuso (R.). — Sperimentazione della Nialamide in psichiatria. *Minerva Med.*, 1959, 50. 4477.

Giove (C.). — Primi risultati clinici con l'applicazione delle nialamide in campo psichiatrico. *Minerva Med.*, 1959, 50, 4479.

Gotteries (C.-G.). — Clinical Experience with Nialamide Psychiatry. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 258.

Hacquart (M.) et Balland (P.). — Etude clinique sur l'action thérapeutique du Niamide. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 230.

Johnson (J.-A.) Jr. — Clinical Evaluation of Nialamide in Hospitalized and Non-Hospitalized Patients. *Dis. Nerv. Syst.* 1959, 20, N° 8, Pt. 2. Supp. 50.

Kline (N.-S.). — Nialamide in the Private Practice of Psychiatry. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, 482.

Kruse (W.) and Hoermann (M.-G.). — Clinical Evaluation of Four Antidepressant Drugs. *Current Therap. Res.*, 1960, 2, 111.

— New Drugs for Depression. *Brit. Med. J.*, 1960, 1, 178.

Nistri (M.) et Scambati (M.). — Relievi clinici sull'uso di un nuovo farmaco negli stati di depressione. *Minerva Med.*, 1959, 50, 4468.

Orozco (W.). — Alcoholismo. Introduccion del Principio de Inhibicion Enzimatica como Coadjuvante a su Tratamiento. *Medicina*, 1960, 40, 203.

Parker (S.). — Effect of Nialamide Alone in Combination in Treatment of Depression. *Dis. Nerv. System*, 1959, 20, 591.

Pimental Neves (F.-S.). — Nialamide in Depressive Syndromes. *Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, supp. nov., 204.

Proctor (R.-C.). — Clinical Experiences with Nialamide in Depression. *Dis. Nerv. Syst.* 1959, 20, N° 8, Pt. 2 supp. 53.

Prud'homme (B.). — Le traitement des états dépressifs par le Nialamide. *Thèse Doct. Méd.*, Rennes, 1960.

Reca de Acosta (T.) et coll. — Use of Nialamide in Mentally Retarded Children. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 270.

Robie (T.-R.). — Chemotherapy in Melancholia. *Dis. Nerv. Syst.*, 1960, Pt. I, 124.

Robie (T.-R.) et Coll. — Transaminase Controlled Nialamide. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, N° 8, Pt. 2, Supp. 18.

Rett (A.). — Nialamide in the treatment of cerebrally defective children. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 265.

Salera (A.-M.) et de Salera (F.). — Nialamide in the Treatment of Certain Psychiatric Problems. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 186.

Smith (J.-A.). — A Trial of Nialamide in Chronically Mental Patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, N° 8, Pt. 2, Supp. 47.

Sung Shang-Teh. — Utility of psychic-energizer, Niamid and compare with Tofranil or Meratran, *Taiwan, Med., World*, 1960, 3, 1.

Tazzer (A.). — Informe Preliminar de Experiencias en Estados Depressivos Tratados con P. 1133. *Medicina*, 1959, 39, 368.

Vaisberg (M.) et Coll. — Nialamide for the Treatment of Anergy and Depression. *Dis. Nerv. Syst.*, 1959, 20, N° 8. Pt. 2, Supp. 22.

Van Reeth (P.-Ch.) et Bloch (Ch.). — Le traitement des dépressions endogènes par un nouvel inhibiteur de la monoamine oxydase : le Nialamide. *Acad. Neurol. et Psychiat.* 1960, 60, 320.

Vidal (G.), M^mes^ Vidal (B.) et Rebeillard (M.). — Notes sur l'utilisation en thérapeutique psychiatrique du Niamide (P-1133). *Annales Médico-Psychologiques*, 1960, 118, 1, 988.

Walcher (W.). — E clinical Study on the analgesic effect of Nialamide. *J. Soc. Cien. Med.*, Lisboa, 1959, 123, supp. nov. 349.

Guillerm (H.), Davost (P.-H.), Grandmontagne (M^lle O.) et Prud'homme (M.-B.) (Rennes). — Efficacité du Nialamide sur les états dépressifs. *Annales médico-psychologiques*, mai 1960).

IMPR. DU SUD-OUEST, 1, R. TRIPIERE — TOULOUSE